3

国政体界分割。

C07D 471/04, A61K 31/437,

31/444, A61P 1/16, 9/10, 11/00, 43/00

WO 03/051876 A1

(19) 世界知的所有禮機關 医紫色器图

2003年6月26日 (26.06.2003) (43) 国際公開日

PCT



<u>≥</u>

(10) 國際公開番号 WO 03/051876

大阪府 高城市 繋町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka (JP).

(81) 特度图 (图内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, IRR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EG, EB, ES, FI, GB, GB, GE, GH, GM, HIR, HU, ID, HL, IN, HS, JP, KE, KG, KR, KZ, LG, LK, LR, LS, LT, LH, IJ, MA, MD, MG, MK, MR, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TH, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZW, ZM, ZW, 代理人: 高島 — (TAKASHINIA,Hajime); 〒341-0044 大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2番 1 4号 騒村 大和生命ビル Osaka (JP).

日本語 日本語

(84) 物定図 (広境): ARIPO 特許 (GIL GM V.R. L.S. M.W. M.Z.
SD. SL. SZ, TZ, UG, ZM, ZW, ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KQ, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特計
(AT, BE, BQ, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NI, FT, SE, SI, SK, TR, OAPI 特 等 (BF, JB, JC, FCQ, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR,
NE, SN, TD, TG).

(71) 発明者: および (73) 発明者: および (73) 発明者: 出版人 (米国についてのみ): 小導 焙ー (73) 発明者: 出版人 (米国についてのみ): 小導 焙ー (73) 発明者: 出版: 「759-1123 大阪府 英雄市 日本 1号 日本 1号 日本 2 (HIRATA, Kazuyuki) 研究所内 Osuka (JP), 中田 和之 (HIRATA, Kazuyuki) (JP)/P): 〒569-1123 大阪府 英雄市 禁門 1巻 日号 日本 1年 1年 日本 1年 1年 日本 1年 路付公開書題: — 国際調査報告書

33

Ş

3

出頭人 /楽図を除く全ての指定図について): 日本たばこ庭業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JPJIP]: 〒105-8422 東京都港区 虎ノ門ニT目 2 巻 1 号 Tokyo

ŝ (36)

優先権データ: 特関 2001-382398 国際公開の書語:

待脚2002-225343

2001年12月14日(14.12.2001) 2002年8月1日(01.08.2002)

₹≒

(25) 国際出額の言語 (22) 国際出題日: (21) 国際出層部中

2002年12月13日(13.12.2002)

PCT/JP02/13059

3

2文字コード及び他の路語については、定期発行される 各PCTガセットの卷頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRAZQLOPYRIDINE DERIVATIVES AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 免明の名称: ピラゾロピリジン誘導体およびその医療用途

X --- Y --- Z --- W

3

specifically on Edg-5 which is a sphingosine-I-phosphate receptor acceptable salts of the same ac following general formula (1), produgs thereof and pharmaccutically

and, therefore, are useful as remedies

(57) Abstract: Pyrazol derivatives represented

vasospasm, ashma, nephrlita, nerve disorder, periphenal nerve disorder, rheumatoid arthritis, systemic lupus cythematosus (SLE), enecer, etc.; (1) wherein R1, R2 and R2 represent each C1,a alkyl, etc.; R3 represents hydrogen, etc.; R3 represents optionally substituted only, an optionally substituted forly, an optionally substituted forly an optionally substituted forly and principally substituted forly and principally substituted forly and principally substituted forly an optionally substituted anyl, an optionally substituted hereocyclic residue, C2,12 alkoxyalbyl, etc.; X represents -NII, etc.; Y represents -NII-, etc.; 7 represents -CO-, etc.; W represents -NII-, etc.; and the ring A represents aryl, a heterocyclic residue, etc. for fibrosis, arteriosclerosis, coronary

(57) 規約:

一概以 (1)

シアルキル基等であり;Xは、-NH-等であり;Yは、 『は、水衆原子、C₁-。アルキル基、ハロゲン原子、窟換されていてもよ いてもよいヘテロ環残基又は $C_{2-1,2}$ アルコキシアルキル基等であり;R原子等であり;R゚は、置換されていてもよいアリール基、 顧毎の治療媒として有用である。 客、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス (SLE)、 ンゴシンー 1 ーリン酸受容体であるEdg-5に特異的に作用し、線維 体及びそのプロドラッグ並びにそれらの製薬上許容される塩は、スフィ いアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残基又はC2-12アルコキ リール基、ヘテロ環残基等である)で表わされるピラゾロビリジン誘導 〔式中、R¹、R²及びR³は、C₁-gアルキル基等であり;R¹は、水霖 姆原硬化桩、 -CO-等であり;Wは、-NH-等であり;環Aは、ア 冠動脈血管攀絡、喘息、 習炎、神経障害、末梢神経障 J 保一田 N ー 置換されて

四角物

ビラゾロビリジン誘導体およびその医薬用途

技術分野

本発明は、スフィンゴシン-1-リン酸(以下、「Sph-1-P」5 という)受容体拮抗作用を有するビラゾロビリジン誘導体及びその医薬用途に関する。更には、Sph-1-P受容体拮抗作用を有する化合物又はその製薬上許容される塩を有効成分として含有してなる線維症治療薬に関する。より詳しくは、肝臓、腎臓、肺、心臓、皮膚の線維症および血管平滑筋の肥厚による助脈硬化症の治療効果並びに活動脈血管鍛箱10 阻害効果を有する化合物及びその医薬用途に関する。

背景技術

細胞膜を構成する脂質は、グリセロリン脂質、コレステロールおよびスフィンゴ脂質に分けられる。更にこの中のスフィンゴ脂質は、大きく2種類より構成されている。それは主要リン脂質の一つであるスフィンゴミエリンと、ガングリオシドなどの糖酸をセラミド骨格に結合した多様な糖脂質である。これらのスフィンゴ脂質は外部からの刺激を受けると、スフィンゴミエリナーゼ又はエンドグリカナーゼの酵素作用によって、細胞膜又はリソソーム中で分解を受けもうミドに変換され、さらにセラミダーゼの作用でスフィンゴシンに代謝される。このスフィンゴシンはスフィンゴシンキナーゼの作用を受けて、C1の水酸基がリン酸化されSph-1-Pとなる。このSph-1-Pも通常細胞内には蓄積せず、直ちにリアーゼによって分解され、ホスホエタノールアミンとバルミトアルデにドに変えられる。このような細胞膜スフィンゴ暗質の代腺分解経路で生じる物質が、様々な機能を調節する因子であることが近年注目されてきた。

8

5

基本母格にスフィンゴシンを持つこれらのスフィンゴ脂質の働きは、主に細胞内情報伝達に関与しており、特にセラミドやスフィンゴシンなどは重要なセカンドメッセンジャーとして細胞の増殖・分化・アポトーシスなどの細胞機能に関与していることが以前より知られていた。

25

8 5 ಠ S HYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, Vol. 190, No. 3, 1993, 1104-110 容体としては、Edg-1、Edg-3、Edg-5(AGR16/H は細胞内ではなく細胞表面の受容体を介することが見出された。その受 阻止、MAPキナーゼシグナル伝递経路の調節を行うことも解明された。 機能、あるいは線維芽細胞、腎メサンギウム細胞に対する増殖促進作用 などに特異的に分布することが明らかになった(BIOCHEMICAL AND BIOP これらが特異的Sph-1-Pの受容体であることが報告された。その 218)、Edg-6およびEdg-8遊伝子が近年クローニングされ、 依存性と非依存性の両方の細胞機構が存在し、それらを通してMAPキ ウムを動員すること、pertussis toxin感受性G蛋白質に 例えば、Sph-1-Pが細胞内のIP。とは異なった部位からカルシ る、いわゆる細胞間メッセンジャーとしての機能が解明されつじある。 なり、緧胞内ストアからのCa+の披出、アクチン価合の闘節、緧悶死の を有することが解明された。更には、種々の複雑な細胞反応の引き金と のPDGF依存性の細胞通動を強く阻害する細胞運動制御因子としての 中に蓄積され、活性化に伴って放出されることが見出されていた。放出 後の研究から、Edg-5は血管平滑筋、心臓、腎臓、肺、肝臓、皮膚 ナーゼの活性化やDNA合成の促進をもたらすことなどにより、作用点 更に、Sph-1-Pが細胞外より細胞表面の受容体を介して作用す 一方、Sph-1-Pは、分解酵素であるリアーゼを含まない血小板

本発明者らは、さらにSph-1-Pについて研究を行った結果、これらの職器に対する病態モデルで、病態の進行に伴って、Edg-5のれらの職器に対する病態モデルで、病態の進行に伴って、Edg-5の25 mRNAレベルでの増加が認められることを見出した。このことにより、Edg-5がそれぞれの臓器における疾患発現に関係していることが示唆された。このため、Edg-5に特異的に作用する化合物はEdg-5が関連する疾患(例えば、動脈硬化症;腎線維症、肺線維症、内膚線維症、皮膚線維症等の線維症;冠動脈血管垫瘤;喘息;腎炎;症、心臓線維症、皮膚線維症等の線維症;冠動脈血管垫瘤;喘息;腎炎;

神経障害;末梢神経障害;慢性関節リュウマチ;全身性ループスエリテマトーデス(SLE);癌等)の優れた治療薬として開発される可能性が考えられ、またそのような化合物が選まれる。

ところで、本願発明のごときピラゾロビリジン骨格を有する化合物としては、例えば、国際公開番号WOOO/O6549に、下式

で衷される化合物が開示されているが、当該化合物が本願のごときSph-1-P 受容体に対して特異的に拮抗作用を有することや、それらが線維症治療薬として有用であることの記載は全く無いばかりか、それらを元唆するデータの開示も全くない。又、当該文献においては、その用途として除草剤の開示はあるが、線維症、冠動原血管単額、喘息、腎炎、神経障害、未精神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)および癌の治療薬の開示はなく、示唆すらない。また、特別昭61-197580号公報には、下式

ಠ

5

で設される化合物が開示されているが、当該化合物が本願のごときSph-1-P受容体に対して特異的に拮抗作用を有することや、それらが協維症治療薬として有用であることの記載は全く無いばかりか、それらを示唆するデータの開示も全くない。又、当該文献においては、その用途として除算剤の開示はあるが、線維症、冠即原血管準縮、喘息、腎炎、

20

神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス (SLE) および癌の治療薬の開示はなく、示唆すらない。本発明は、上記課題に鑑み、スフィンゴシンー1ーリン酸受容体(Edg-5)に特異的に拮抗することにより、本受容体が関連する疾患を5治療することを目的とする。具体的には、スフィンゴシンー1ーリン酸受容体(Edg-5)が関連して起こる肝線維症、肺線維症、腎線維症、心臓線維症、皮膚線維症、助原硬化症、冠助原血管攣縮、喘息、腎炎、神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス (SLE)、癌等の治療薬として有用な化合物を提供するこ10とを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、当該化合物を提供すべく鋭意検討を行った結果、下記一般式(1)で示されるビラゾロビリジン誘導体およびそのプロドラッグ並びにそれらの製薬上許容される塩が、スフィンゴシンー1ーリン酸維症、腎線維症、心臓線維症、皮膚線維症、四原硬化症、冠助原血管染結、喘息、腎炎、神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、癌等を治療することができることを見出した。更には、一般式(1)における現Aが、超後されていてもよい不テリール基、置換されていてもよいヘテロ環境甚又はC2-12アルコキシアルキル基を有することにより、拮抗活性を上げ、かつ副作用として降圧作用を有さないことを見出し、本発明を完成するに至った。より群しくは、下記[1]乃至[43]に示す適りである。

一般式 (1)

25

(武平、

もよいアリール基、留換されていてもよいアラルキル基又は一COR7 R'は、水衆原子、C_{1~}アルキル基、ハロアルキル基、置換されていて (ここで、R 7は、C 1-6アルキル

基数されていてもよいアリール

ツ揺んめる) んめつ いてもよいアリールオキシ甚又は留換されていてもよいアラルキルオキ **쮵換されていてもよいアラルキル甚、C,-。アルコキシ基、躍換されて**

 \mathbf{R}^2 は、水森原子、躍換されていてもよい \mathbf{C}_{1-6} アルキル基又は躍換され ていてもよいアリール基であり

ಠ クロアルキル甚又は置換されていてもよいアリール甚であり; コキシ基、 С。-。アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、 С。-,シ R³は、水森原子、盥抜されていてもよいC;-。アルキル茲、C;-。アル 水穀原子、Cョ-,シクロアルキル基、C | -。アルキル基、C | -。 水 原子又は 置換されていてもよい C1-8アルキル基であり;

15 水酸苺、惺換されていてもよいアリールオキシ苺、惺換されていてもよ アルコキシ基、C₂₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、C₂₋ いアラルキルオキシ甚、囮換されていてもよいアリール基、躍換されて C ₁₋₀アルキルアミン基、シ(C ₁₋₀アルキル)アミノ基、アシル基、 g アルキニル甚、ハロゲン原子、シアノ甚、ニトロ甚、ハロアルキル甚、

20 いてもよいアラルキル基、配換されていてもよいヘテロ環残甚、Cュ-ı 』アルコキシアルキル茲又は一CONHR。(ここで、R®は置換されて いてもよいアリール揺又は冠換されていてもよいアラルキル基である)

25 gアルキニル甚、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、 アルコキシ基、C₂₋₈アルコキシカルポニル基、カルポキシル基、C₂₋ R゚は、水索原子、C₃-¬シクロアルキル푪、C₁-。アルキル基、C₁-。 いアラルキルオキシ基、置換されていてもよいアリール基、置換されて 水酸基、匫換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよ C₁₋₆アルキルアミノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アシル基

> いてもよいアリール甚又は置換されていてもよいアラルキル甚である) 2アルコキシアルキル基又は一CONHR。(ここで、R®は脳抜されて いてもよいアラルキル基、置換されていてもよいヘテロ環残基、C2-1

Xは、-N (R*) - (ここで、R*は、水繋原子、C₁₋₈アルキル勘又

カルポニル基である)である)、-0-、-N=、-CH=又は-CHは-NHR10(ここで、R10は、カルポキシル基又はC2-8アルコキシ (R11) - (ここで、R11は、水森原子又はC1-gアルキル甚である)

ō 置換されていてもよいアリールオキシカルポニル甚、置換されていても 쮵換されていてもよいアラルキル基、 C₂-。アルコキシカルポニル基. Yは、-N(R¹²)-(ここで、R¹²は、水霖原子、C₁₋₆アルキル甚 よいアラルキルオキシカルボニル基又は一CONHR¹³(ここで、R¹ ³は、留換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラ

5 ルキル基である) である) 、= N -、 $- CH_2 -$ 、= CH -、- O -、

CO-又は単結合であり;

쮮換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル甚、 置換されていて Wは、-N(R'1)-(ここで、R'1は、水素原子、C;-aアルキル基、 Zは、-CO-、-CS-、 $-CH_2-$ 、-O-又は単結合であり;

8 合する) 又は単結合であり; と結合する)、 $-CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ (但し、炭素原子は現Aと結 基である)、 -0-、-C0-、 もよいアリールオキシカルボニル甚又はヘテロアリールC1-6アルキル -CONH-(但し、窒素原子は現A

25 は、二重結合又は一重結合であり;

環Aは、アリール基、ヘテロ環残基又はCュ-,シクロアルキル甚である〕 れらの製薬上許容される塩 で衷わされるピラゾロビリジン誘導体若しへはそのプロドラッグ又はそ

[2] R^2 が、水菜原子、 C_{1-6} アルキル甚又は置換されていてもよい

アリール基であり

Rªが、水繋原子、C'--gアルキル基、C'--gアルコキシ基、C'--gアルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、C'3-7シクロアルキル基又は置換されていてもよいアリール基であり;

- 5 凡'が、水森原子又はC」-。アルキル基であり;
- R fが、水素原子、C 1- gアルキル基、C 1- gアルコキシ基、C 2- gアルコキシカルボニル基、カルボキシル基、C 2- gアルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、C 1- gアルキルアミノ基、ジ(C 1- gアルキル)アミノ基、アシル基、水酸基、置換されていても
- 10 よいアリールオキシ甚、置換されていてもよいアラルキルオキシ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基又は 一CONHR®(ここで、R®は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)であり;
- 15 R⁶が、水繋原子、C₁₋₈アルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、C_{2-a}アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、C₂₋₈アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、C₁₋₈アルキルアミノ基、ジ (C₁₋₈アルキル) アミノ基、アシル基、水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよいアラルキル基、置換されていてもよいアラルキル基、
- [3] R¹が、水繋原子、C₁₋₈アルキル甚又は一COR¹(ここで、R¹は、C₁₋₈アルキル甚、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいでもよいアラルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ甚又は置換されていてもよいアラルキルオキシ甚であ

- る)であり;Rªが、Ci--8アルキル甚又は置換されていてもよいアリール甚である、上記[1]又は[2]のビラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
- [4] Rºが、曖壊されていてもよいアリール基、曖壊されていても
- 5 よいヘテロ環残基又はC₂₋₁₂アルコキシアルキル基である、上記[1] 又は[2]のビラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
- [5] $R^{\mathfrak{g}}$ が、水素原子、 $C_{1-\mathfrak{g}}$ アルキル基、ハロゲン原子、躍換されていてもよいヘテロ環残基又は $C_{2-\mathfrak{g}}$
- 10 「2アルコキシアルキル基である、上記[4]のヒラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
- [6] R'が、C₁₋₆アルキル基であり;

R³が、C₁₋₆アルキル基であり;

R³が、C1-6アルキル基であり;

15 R が、水紫原子であり;

Rºが、囮換されていてもよいアリール基、歴換されていてもよいヘテーロ環残甚又はCº-'3アルコキシアルキル基であり;

Rºが、水菜原子、C¹⁻⁸アルキル基、ハロゲン原子、煙換されていてもよいアリール基、湿換されていてもよいヘテロ環残基又はC₂₋₁₂アルコ

- 20 キシアルキル基であり;
- Xが、-N $\left(R^{9}\right)$ (ここで、 R^{9} は、水素原子である)、-O-Xは-CH $\left(R^{11}\right)$ (ここで、 R^{11} は、水素原子である)であり;
- Yが、-N (R^{12}) (ここで、 R^{12} は、水素原子である)であり;Zが、-CO-であり;
- 25 Wが、-N(R'1)- (ここで、R'1は、水索原子である)であり;

が、一重結合であり;

現Aが、アリール甚又はヘテロ環残基である、上記 [1] 又は [2] の ヒラソロヒリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上

許容される塩

はそれらの製築上許容される塩 る、上記[6]のヒラソロヒリシン誘導体若しくはそのプロドラッグ又 [7] Xが、-N(R⁹)-(ここで、R⁹は、水浆原子である)であ

- ਰ ₁₋₆アルキルチオ基、C ₁₋₆アルキルスルフィニル基、C ₁₋₆アルキル もよいアリール茲又は留換されていてもよいアラルキル茲である)、 C CONHR'7基(ここで、R'7は、C;_gアルキル基、置換されていて もよいアリール甚又は囮換されていてもよいアラルキル甚である)、一 NHCOR1e菇 (ここで、R1eは、C1-eアルキル基、置換されていて もよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、一 C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₁₂アルコキシアルキル基 スルホニル甚、スルファモイル基、 $-SO_2NHR^{16}$ 基(ここで、 R^{16} COOR15勘(ここで、R15は、C1-gアルキル基、屋換されていて Rºが、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、
- 5 は、C1-6アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換され **拡及び置換されていてもよいアラルキルオキシ基からなる群より選ばれ** されていてもよいアラルキル甚である)、ジ (C,-。アルキル) アミノ R.19は、C.1-0アルキル払、置換されていてもよいアリール基又は置換 ていてもよいアラルキル基である)、-SO2N(R18)2基(ここで、
- 25 8 テロ環残甚であるか、あるいはC2-12アルコキシアルキル甚であり; る少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はへ $R^{!\,7}$ 基(ここで、 $R^{1\,7}$ は、 $C_{1\,-\,6}$ アルキル基、置換されていてもよいア リール基又は躍換されていてもよいアラルキル基である)、一CONH R ' 4 基 (ここで、R ' 8 は、C _{1 - 8} アルキル基、置換されていてもよいア リール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、-NHCO R^{15} 基(ここで、 R^{16} は、 C_{1-6} アルキル基、憧壊されていてもよいア キル苺、C ; - 。アルコキシ苺、C ₂ - ; ₂アルコキシアルキル苺、- C 0 0 R゚が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、Ci-。アル リール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、Ci-eアル

₈アルキル基、 ル基、スルファモイル基、-SO₂NHR¹゚基(ここで、R¹゚は、C_!-キルチオ基、 C₁₋₆アルキルスルフィニル基、 C₁₋₆アルキルスルホニ よいアラルキル基である) 、-SO₂N(R '*) ₂基 (ここで、R '*は、 置換されていてもよいアリール甚又は置換されていても

- 5 換されていてもよいアラルキルオキシ基からなる群より選ばれる少なく C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されてい 基であるか、あるいは水霖原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子又は てもよいアラルキル甚である)、ジ(C╷-゚アルキル)アミノ無及び間 C₂₋₁₂アルコキシアルキル基である、上記[7]のビラゾロビリジン旣 とも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環膜
- ル基、C1-6アルコキシ基及びニトロ基からなる群より選ばれる少なく **導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。** とも1つの配換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残 [9] Rºが、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、Cı-゚アルキ
- 5 基であるか、あるいはC2-13アルコキシアルキル基であり; の置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基である 1-8アルコキシ甚及びニトロ基からなる群より選ばれる少なくとも1つ R®が、ハロゲン原子、ハロアルキル茜、水酸基、C i - ®アルキル苗、C か、あるいは水焼原子、Cィー。アルキル菇、ハロゲン原子又はC₂-ィュア
- 20 ルコキシアルキル甚である、上記[7]のヒラゾロヒリジン誘導体若し くはそのプロドラッグ又はそれらの製浆上許容される塩。

[01]R³、R'及び式

で表わされる配換基のビリジン環上の置換位置が、R³がh位、R⁴がi

25 负此

体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの喫薬上許容される塩 で表わされる躍換描がう位である、上記[9]のピラゾロビリジン誘導

- Ç 誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 環Aがアリール基である、上記〔10〕のピラゾロピリジン
- ゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容 される塩 環Aのアリール基がフェニル基である、上記[11]のビラ
- [13] 現Aがヘテロ環兇描である、上記[10]のヒラゾロヒリジ
- ō ン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩 ル甚である、上記〔13〕のヒラゾロヒリジン誘導体若しくはそのプロ ドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 現Aのヘテロ環残基がビリジル基、チアゾリル基又はチェニ
- [15] R°がC₂₋₁₂アルコキシアルキル蕗である、上記[10]乃
- 15 至 [14] のいずれかのヒラゾロヒリジン誘導体若しくはそのプロドラ ッグ又はそれらの製薬上許容される塩。
- ラッグ又はそれらの製築上許容される頃。 乃至[14]のいずわかのヒラゾロヒリシン誘導体若しくはそのブロド [16] Rºが配換されていてもよいアリール基である、上記[10]
- 8 ロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 0] 乃至 [14] のいずれかのビラゾロビリジン誘導体若しくはそのブ ロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2- (3-[17] R^6 が置換されていてもよいヘテロ現残甚である、上記[1][8] N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾ
- 25 クロロー4ーフルオロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素、 N — [(1H — 1, 3, 4 — トリメチルヒラソロ [3, 4 — b] ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(5ーメチルー4ーフェニルチオフェ

2ーイツ) 灰紫、

VO 03/051876

ソー2ーイラ) 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(5ークロロー4ーフェニルチオフェ N- [(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ [3, 4-b] ピリジ

- N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]— b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-ークロロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫、 (₃
- リジンー4ーイル) フェニル] 尿紫、 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ<math>[3, 4]ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [3〜クロロー5ー (ヒ

ಠ

ニル) チアソールー4ーイル] 尿丼 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (4ークロロフェ N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

5 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2- (3-クロロー4-フルオロフ N- [(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ [3, 4-b] ヒリジ

- ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (5ーメチルー4ーフェ N- [(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素
- 8 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ンー6 - イル) アミノ] - N' - [2- (2-クロロフェニル) チアソ ーガー4ーイガ] 屎黙

ニルチオフェンー2ーイル) 尿素、

コル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2 ー (2 ークロロフェ N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4

25

- フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2- (4- (トリフルオロメチル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ
- 2

オロメチル) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿索 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシフェニル) チN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ·[3, 4-b] ヒリジ **b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(4-(トリフル**

アソールー4ーイル】尿紫 フェニル)チアゾールー4ーイル]尿紫、 **-b] ヒリシン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシ** N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]]

S

ンー6ーイル) アミノ] -N'-(4-フェニルチオフェン-2-イル) N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b]ビリジ

ō

N-[(1H-4-4) プロピルー1、3- ジメチルピラソロ[3、4] ソー2ーイラ) 阪紫、 **b**] ヒリジンー6-イル) アミノ]-N'-(4-フェニルチオフェ

5 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3]]- b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6- (3 ークロロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-200-6-(3-2007ェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4:b]ビリジ

8

ニル) アリシンー4ーイル] 尿紫、 ークロロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' — [2ークロロー6ー (4 N-[(1H-4-イソプロヒル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]

25 **リル) アンシンー4ーイル] 尿紫** ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-200-6-(4-2007x)]N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b]ヒリジ

N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]]ークロロフェニル) ビリジンー4ーイル] 灰紫、 **b] ヒリシン-6-イル)アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(2**

> **川戸) アコジンー4ーイブ] 原紫** ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー[2-クロロー6-(2-クロロフェ N- [(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ [3, 4ーb] ヒリジ

Ç ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2- (4-フルオロフェニル) チア N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

- N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ソールー4ーイル] 尿紫 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2 ー (4ーフルオロフ ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫
- ಠ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (4ーtertープチルフェニ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、
- 5 ブチルフェニル) チアソールー4ーイル] 尿黙、 - b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(4-tert-

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]

ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3,5-ジクロロフェニル)N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ チアゾールー4ーイル] 尿紫

8 ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 **b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' -[2-(3,5-ジクロ**

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、 6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(3-200-4

25 N-[(1H-4-イソプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ ニルチオフェンー2ーイル) 尿紫 ヒリジンー6ーイル)アミノ]ーN'ー(5ークロロー4ーフェ

ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-クロロフェニル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ 1 5 1

メチルチアゾールー 4 ーイル] 尿黙、

ニル) -5-メチルチアゾール-4-イル] 尿森、 N-[(1H-4-インプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ[3,4]]— b] ビリジンー 6 ーイル)アミノ] ー N' ー [2 ー (4 ークロロフェ

- ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3-2007ェニル) チアソ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ールー4ーイル] 戻棋
- ニル) チアソールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラソロ[3,4] **b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-クロロフェ**

ಠ

チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3,4-ジクロロフェニル)N-[(1H-1, 3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ヒリジ

15 -b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3, 4-シクロ ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3ージメチルピラゾロ[3, 4]]

ン-6-4ル) アミノ]-N'-[2-(4-メチルフェニル) チアゾN-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ 4ーイン] 戻繋、

- 8 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー(4ーメチルフェ
- N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラソロ[3, 4-b] ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (ヒリジンー4ーイル) チアゾ

25

ーツー4ーイブ] 阪黙

N - [(1 H - 4 - 4 \vee 7 \cup ピルー 1, 3 - ジメチルビラゾロ [3, 4 イル) チアソールー4ーイル] 尿紫、 ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (ヒリジンー4ー

N — [(1 H — 1, 3, 4 — ト リメチルピラゾロ [3, 4 — b] ヒリジ

リジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (2ークロロー6ーメトキシピ

-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2- (2-クロロ-6 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ーメトキシビリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿素

Ç

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(4 ーエトキシフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

ಠ ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (4ーエトキシフ ェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿素 Nー[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ

N-[(1H-1,3,4ートリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ ニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3ークロロフェ

- 15 N-[(1H-4-イソプロビルー1;3-ジメチルビラゾロ **ークロロフェニル)チオフェンー2ーイル]尿紫** -b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (3
- b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ークロロー6ー(3,
- 8 5ージクロロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ ロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、 6-4ル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(3,5-ジクロ

N- [(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ [3, 4-b] ヒリジ

- 25 ンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2- (4-ニトロフェニル) チアソ ールー4ーイル] 涙繋
- **-b] ビリジン-6-イル)アミノ] -N'-[2-(4-ニトロフェ** $N-[\ (1H-4-4ソプロビルー1,\ 3-ジメチルビラゾロ[3,\ 4])$ チアゾールー4ーイル] 尿黙、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ ン-6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-ニトロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

Ś ンー6ーイル) アミノ]ーN'ー[2ー(3ーメトキシフェニル) チェ ゾールー4ーイル] 尿媒 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ

N-[(1H-4-4 y プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3]]ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ーメトキシフ

5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-(3-フルオロフェニル) チア ゾーコー4ーイラ] 尿紫、

N-[(1H-4-イソプロヒル-1,3-ジメチルヒラゾロ[3,4 **-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-フルオロフ**

15

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2-7)ルオロフェニル) チア ソーラー4ーイラ] 尿紫、

8 ェニル)チアゾールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-.(2-フルオロフ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]オフェンー2ーイル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 **-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(チ**

25 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ ーイブ) カコジソー4ーイブ] 戻紫、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-200-6-(チオフェン-2)]

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー(3ーニトロフェ**

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

ニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ~ [5-クロロー4- (4-クロロフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

ークロロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3ージメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (4

S

ニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (2-クロロフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

ಠ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**−b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N'−[5−クロロ−4−(2** クロロフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫

5 ソー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4-ーメトキシフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿熱 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ (3-200-4

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ークロロー 4 - メトキシフェニル)チオフェンー 2 -イル] 尿森、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (3

20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ ニル)チオフェンー2ーイル] 尿素、 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (4ーメチルフェ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]— b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (4

25 ーメチルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ ェニル) チオフェンー2ーイル] 尿繋 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[5-9pp-4-(4-7)オロフ

[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 8

PCT/JP02/13059

ーフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿索、 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー**

ンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

თ チアゾールー4ーイル] 尿素

オロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 -b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-(3, 4-ジフル N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

5 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ[3, 4]]**ニル)チアゾールー4ーイル] 尿紫** ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2-(3-トリフルオロメチルフェ -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-トリフルオ

15 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-(2,3,5-トリフルオロ-N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ヒリジ 4,6-ジメトキシフェニル)チアゾールー4-イル] 尿紫

ロメチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (2, 3, 5ート

8 リフルオロー4,6-ジメトキシフェニル)チアゾール-4-イル] 尿

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-7)ルオロー4-メチルフ ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

25 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]4ーメチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ーフルオロー

ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(4-プロモフェニル) チアソN-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(4-プロモフェ ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

S ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3-クロロー4-メトキシフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ピリジ ル) チアゾールー4ーイル] 尿素

N-[(1H-4-4)プロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]**-b] ヒリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-(3-クロロ-4**

ō ンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (2-フルオロフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ ーメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

 $N-\{(1H-4-4)$ プロビルー1, 3-9メチルビラゾロ[3, 4]

ェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫

5 ーフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル]尿素 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [5-クロロー4- (2**

N-[(1H-4-4 y プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (3 (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿熱、

20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3- (トリフル オロメチル) フェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-インプロピルー1, 3-ジメチルピラソロ<math>[3, 4]-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5ークロロー4ー (3

ークロロー 4 ーフルオロフェニル)チオフェンー 2 ーイル] 尿紫、

25

チアゾールー4ーイル] 尿紫 ン-6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ヒリジ

オロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-(3,5-ジフル

チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラソロ[3, 4-b] ビリジ

Ç

ールー4ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-(3-メチルフェニル) チアゾN-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジ

ಠ -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3-メチルフェ N-[(1H-4-インプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3,4-ジメチルフェニル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

5 ールー4ーイル] 尿素 ンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2- (4-エチルフェニル) チアゾ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (4-エチルフェ

8 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿素、

ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (2ークロロビリジンー4ーイ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ ル)チアゾールー4ーイル] 尿紫、

25 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]

ロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿素 4 一ジフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-クロロー6+(3, b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2, 6ーピス (3ーク

> オロフェニル) だリジンー 4ーイル] 尿紫 ン-6-4ル) アミノ] -N' -[2-500-6-(3,4-ジフルN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

Ś オフェンー 3 ーイル) ピリジンー 4 ーイル] 尿紫 — b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (チ N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]

ンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-クロロ-6-(チオフェン-3)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ーイラ) アコジンー4ーイラ] 屎鮗、

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ **ルフェニル)チアゾールー 4 ーイル] 尿紫** -b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2- (3, 4-ジメチ

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3,.4ージフル

5

5 オロフェニル)チオフェンー2ーイル】尿粋、 4ージフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ -b]ヒリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロー4-(3,

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3,4

8 5ージフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 **−b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N′ −[2−クロロ−6−(3,**

オロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 ソー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (3, 5ージフル N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラソロ[3, 4-b] ヒリジ ェニル) アコジンー4ーイル] 尿紫、 ソー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (3ーフルオロフ

-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2ークロロー6- (3 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]

ーフルオロフェニル) ピリジンー 4ーイル] 尿紫

イル) フェニル] 尿絮、 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [3ークロロー5ー (ビリジンー4ー N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

- S ンー6-4ル) アミノ]-N'-[3-(tert-ブトキシメチル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジ 5 - メチルフェニル] 尿紫
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラソロ[3,4 ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [3-(tert-ブト
- ಠ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[5-プロモー4-(メトキシメチル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ キシメチル) -5-メチルフェニル] 尿紮、 チオフェンー2ーイル] 尿紫
- 15 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-プロモ-4- (メ N-[(1H-4-4) プロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]
- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (メトキシメチル) トキシメチル) チオフェンー2ーイル] 尿素
- 8 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]トキシメチル) チオフェンー2ーイル] 尿索 **b] ヒリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(メ**
- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (メトキシメチル)

25

カンジソー4ーイラ] 戻戦

- トキシメチル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロヒルー1,3-ジメチルヒラゾロ[3,4]]ピリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (メ
- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

ェニル) ピリジンー4ーイル] 尿素 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6ー (4ーフルオロフ

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-(2-2)ロロー6-2ェニルビリジン ー4ーイル)尿紫、及び

Ç

N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 **−b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N' −[2−クロロ−6⁻−(4**

そのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩 からなる群より選ばれる上記 [3]のヒラゾロヒリジン誘導体若しくは

ಠ

- ロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' [2-クロロ 1 9 (3,4,5ートリフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾ
- 15 リフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-200-6-(3, 4, 5-4)]N-[(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ[3,4-b] ー ベッジ
- N-[(1H-4-4ップロビルー1, 3ージメチルビラゾロ[3, 4]]**b] ヒリシン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(4** (シメチルアミノ) フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿霖

8

- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ビリジ アミノ) フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4ー (ジメチル
- 1 H 6 [{2 クロロ 6 (3 クロロ 4 フルオロフェニル)
- 25 ソー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6~ ビリジンー4ーイル}アミノカルポニル]アゾー4ーイソプロビルー1, 3 - シメチルビラソロ[3, 4 - b] ヒリシン、 - [(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ [3, 4-b] ヒリジ (4ーメチルチオ

フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿素

N - [(1 H - 4 - インプロビル- 1, 3 - ジメチルビラソロ [3, 4 - b] ビリジンー6 - イル) アミノ] - N' - [2 - クロロー6 - (4 - メチルチオフェニル) ビリジンー4 - イル] 尿紫、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジンー6-イル) アミノ]-N'-[6-(4-(ベンゾイルアミノ) フェニル)-2-クロロビリジンー4-イル] 尿熱、

N-[(1H-4-インプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー<math>6-イル) アミノ]-N'-[6-(4-(ベンゾイルアミノ)フェニル)-2-クロロビリジンー<math>4-イル] 尿媒、

10 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリシ ン-6-イル)アミノ]-N'-[6-(4-(アセチルアミノ)フェニル)-2-クロロビリジン-4-イル]尿紫、

N-[(1H-4-インプロドル-1, 3-ジメチルビラソロ[3, 4-b] ドリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[6-(4-(アセチル

15 アミノ)フェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 原素、N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(2,6-ジクロロビリジンー4-イル) チアゾールー4-イル] 尿素、

N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4

20 - b] ビリジン-6-イル) アミノ] - N' - [2-(2,6-ジクロロビリジン-4-イル) チアゾール-4-イル] 尿素、N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジン-6-イル) アミノ] - N' - [4-(3-アセチルアミノ-5-クロロフェニル) - 5-クロロチオフェン-2-イル] 尿薬、

25 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[4-(3-アセチルアミノー5-クロロフェニル)-5-クロロチオフェン-2-イル]尿熱、N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロー4-(3-メトキシカ

ルポニルフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿薬、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(3-メトキシカルボニルフェニル)チオフェン-2-イル]尿媒、

5 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-(アセチルアミノ)フェニル)チアゾール-4-イル] 尿熱、

N-[(1H-4-インプロビル-1, 3-ジメチルビラソロ[3, 4-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-(アセチルアミノ) フェニル) チアソールー4ーイル] 尿熱、

5

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-(ベンゾイルアミノ)フェニル)チアゾールー4ーイル] 屎黙、

 $N-[\ (1H-4-インプロビルー1,\ 3ージメチルビラソロ<math>\ [3,\ 4]$

15 - b] ピリジン-6-イル) アミノ] - N' - [2-(3-(ベンゾイル)アミノ) フェニル) チアソールー4-イル] 尿繋、

 $N-\left[(1H-1, 3, 4-r)メチルビラゾロ <math>\left[3, 4-b \right]$ ビリジンー6-4ル) アミン $\left] -N'-\left[2-200-6-\left(4-x+y \right) \right]$ ホニルフェニル) ビリジンー4-4ル $\left]$ 原繋、

20 N- [(1H-4-インプロビル-1, 3-ジメチルビラジロ[3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-クロロー6-(4-メチルスルホニルフェニル) ビリジンー4ーイル] 戻験、

 $N-[\ (1H-1,\ 3,\ 4-) リメチルビラゾロ [3,\ 4-b] ビリジ・ <math>\nu-6-4$ ル)アミノ]-N'-[2-20ロー6-(4-メチルスル

25 フィニルフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿黙、

N - [(1H-4-インプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6-(4-メチルスルフィニルフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-フェニルビラソロ[3, 4-b]]

4ーイラ) 尿紫 ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(2,6ージクロロヒリジンー

ロ [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (2, 6ージ N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾ

N-[(1H-1-エチル-4-メチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ クロロアリジンー4ーイル) 尿紫、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-(2,6-ジクロロビリジンー4-4

ಠ ヒリシンー6ーイル) アミノ]ーN'ー(2;6ーシクロロヒリジンー N-[(1H-1-ペンジルー3,4-ジメチルピラソロ[3,4-b]ラ)灰紫、

チル) ヒラソロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-N-[(1H-3, 4ージメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエ 4ーイル)尿熱、 , 6一ジクロロビリジンー4ーイル)尿素、及び、

5 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラソロ[3,4 **コルアリジソー4ーイル) 灰紫** - b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - (2-クロロー6-フェ

からなる群より選ばれる上記 [2]のビラゾロビリジン誘導体若しくは そのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩

8 **ブアコジソー4ーイラ) 戻**験 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ープロビ** [20] N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-

25 一フルオロフェニル) ー6ーヒドロキシヒリジンー4ーイル] 尿紫、 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2-(3-クロロ-4 N-[(1H-4-イソプロビルー1,3-ジメチルビラゾロ[3,4]]

Nー [(1Hー1ーベンジルー4ーイソプロビルー3ーメチルビラゾロ [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー ー (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

> ロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 N- [(1 H- 1-ベンジル- 4-イソプロビル- 3-メチルビラゾロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ーク

N-[(1H-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ[3, 4-b]

オロフェニル)・ビリジンー 4ーイル] 尿紫、 ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー·(3ークロロー4ーフル

N-[(1H-1-ペンジルー4-イソプロピルー3-メチルビラゾロルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 屎繋、 [3, 4ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (4ーフ

5 ジンー4ーイル] 尿紫 N'-[2-500-6-3ージメチルビラゾロ [3,4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ー N-[(1H-4-(1-x))Nx+yTDXy-2-4N)-1,(3-クロロー4-フルオロフェニル) ヒリ

15] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー ロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-3, 4ージメチルー1ーフェニルピラゾロ[3, 4-b (3-ク

N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-[3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロ (3-クロロー4-フルオロフェニル) ヒリジンー4-イル] 尿 (4ーメチルフェニル) ヒラゾ

8

ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-200-6-(3-200-4)]N-[(1H-1-エチルー4ーメチルピラゾロ[3,4-b] ビリジーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-3, 4ージメチルー1ー (2, 2, 2ートリフルオロエ

25 [2-000-6-ヒラソロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー

4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-1, 3-9)]ーイル) ヒラソロ [3, 4-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'

PCT/JP02/13059

-- [2-クロロー6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿斑、

 $N-[\ (1H-1,\ 3,\ 4-1)メチルビラソロ [3,\ 4-b] ヒリジンー<math>6-1$ ル) アミノ]-N'-(2-2)ロロー6-22カロプチルビリ

ジソー4ーイラ) 灰紫、

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル)アミノ]-N'-(2-クロロー6ーシクロプチルビリジンー4ーイル) 尿紫、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジ10 ソー6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロー6-シクロベンチルビリジソー4-イル)尿媒、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロー6-シクロベンチルビリジン-4-イル) 尿熱、

15 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジンー6-イル) アミノ]-N'-(2-クロロー6-シクロヘキシルビリジンー4-イル) 尿紫、

20 ロヘキシルビリジンー4ーイル) 尿媒、 Nー[(1H-1, 3, 4ートリメチルビランロ[3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(2ークロロー6ーシクロヘプチルビ

N-[(1H-4-インプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 25 -b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-(2-クロロー6-シク

コジソー4ー45) 医戦

ロヘプチルだリジンー4ーイル) 尿珠、

N-[(1H-3-ベンジルオキシメチル-4-イソプロピル-1-メチルビラソロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロー4-フルオロフェニル)ピリジン-4

ーイル]尿素、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4-(エチルアミノカルボニル)フェニル)チオフェン-2-イル] 尿繋、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロー4-(4-(エチルアミノカルボニル)フェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫

Ś

N-[(1H-3,4-シxチルビラゾロ[3,4-b] ビリジン-6 (3-7) アミン] -N'-[2-9 -6-(3-9 -4-7 -7 -7

オロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-1-エチルー3,4-ジメチルビラゾロ [3,4-b] ビリジンー6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロー6-(3-クロ

ロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

15 N-[(1H-4-インプロピル-1,3-ジメチルピラソロ[3,4-b] ピリジン-6-イル)メチル]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]尿熱、及びN-[(1H-1,3,4,5-デトラメチルピラソロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピリジン-4-イル]尿熱

からなる群より選ばれる上記 [1] のビラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

25 に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

[22] 上記[1]乃至[20]のいずれかのピラゾロビリジン黙導体若しへはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有するスフィンゴシンー1-リン酸受容体拮抗剤。

[23] 上記[1]乃至[20]のいずれかのピラゾロヒリジン誘導

体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分として含有する線維症治療薬。

- [24] 線維症が肝線維症である上記[23]の線維症治療薬
- [25] 線維症が肺線維症である上記[23]の線維症治療薬
- [26] 肝疾患治療薬との併用のための上記[23]又は[24]の 線維症治療薬。
- [27] 肝疾患治療薬が免疫増強薬、肝庇護薬、肝機能改善薬及び肝不全治療薬からなる群より選ばれる上記[26]の線維症治療薬。
- チン合剤からなる群より選ばれる上記 [27] の線維症治療薬。 [29] 降圧薬との併用のための上記 [23]の線維症治療薬。
- [30] 降圧薬がループ利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、α、β遮
- 20 ルブミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカルジにン、塩酸ニカルジにン徐放剤、ニルバジにン、ニフェジにン、ニフェジにン、塩酸ベニジにン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチアゼム会放剤、ニンルジにン、ニトレンジにン、塩酸マニジにン、塩酸バルニジにン、塩酸エホニジにン、ベシル酸アムロジにン、フェロジにン、シルニジにン、アラニジにン、塩酸プロブラノロール、塩酸プロブ
- バルニジにン、温度エポニジにン、ベジル度アムロンにノ、フェロジにン、シルニジにン、アラニジにン、塩酸プログラノロール、塩酸プログラノロール徐放剤、にンドロール、にンドロール徐放剤、塩酸インデノロール、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸プニトロロール、塩酸ガルテオロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロール、適石酸メトプロロール徐放剤、ニブラジール、適石酸メトプロロール徐放剤、ニブラジ

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

ロール、硫酸ベンプトロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルベジロール、フマル酸ビソプロロール、塩酸ベタキンロール、塩酸セリプロロール、マロン酸ボビンドロール、塩酸ベバントロール、塩酸ラベタロール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩酸テラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プナソシン、水シル酸ドキサゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プナゾシン、水シル酸ドキサゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プナゾシン、水シル酸ドキサゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プナゾシン徐放剤、ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より辺ばれる上記[30]の線維症治療薬。

S

- [32] 強心薬との併用のための上記[23]の線維症治療薬
- [33] 強心薬がジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールア 10 ミン系及びPDEIII阻害薬からなる群より選ばれる上記[32]の

線維症治療薬

- [34] 強心薬がジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシド、ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリンテオフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、塩酸ドバミン、
- 12 塩酸ドブタミン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルプリノン、ミルリノン、デノバミン及びクラテグスエキスからなる群より週ばれる上記[32]の線維症治療薬。
- [35] 免疫増強薬、肝庇護薬、肝機能改善薬及び肝不全治療薬からなる群より選ばれる肝疾患治療薬とスフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物。

20

- [36] 肝疾患治療薬がインターフェロンα、インターフェロンβ、インターフェロンαー2 a、インターフェロンαー2 b及びグリチルリチン合剤からなる群より選ばれる上記[35]の医薬組成物。
- [37] スフィンゴシンー1ーリン酸及容体拮抗剤が上記[1]乃至
- 25 [20]のいずれかのビラゾロビリジン誘導体若しくはその医薬上許容し得る塩又はそれらのプロドラッグである上記[35]又は[36]の医薬組成物。
- [38] ループ利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、α、β遮断薬及び

放剤、マレイン酸エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル、シラ 受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物 α遮断薬からなる群より選ばれる降圧薬とスフィンゴシンー1ーリン酸 [39] 降圧数がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐

- ザプリル、リシノブリル、塩酸ベナゼブリル、塩酸イミダブリル、塩酸 **ニフェジアン徐汝剤、塩酸ベニジアン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチ カルジにン、塩酸ニカルジにン徐汝剤、ニルスジにン、ニフェジにン、** ルブミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸コ テモカプリル、塩酸キナプリル、トランドラブリル、ベリンドプリルエ
- ŏ ロール、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸プニト **ラノロール徐放剤、アンドロール、アンドロール徐放剤、塩酸インデノ** ン、シルニジアン、アラニジアン、塩酸プロプラノロール、塩酸プログ **バラドジアン、塩酸ドホージアン、ヘツラ酸アムロジアン、フェロジア** アゼム徐放剤、コンルジアン、コトレンジアン、塩酸マコジアン、塩酸
- 5 ロロール、塩酸プニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロ ロール、タロン酸ポピンドロール、塩酸スパントロール、塩酸ラスタロ ロール、硫酸ベングトロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルベジ ール、涸石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニプラジ **ファル酸ピンプロロール、塩酸ベタキンロール、塩酸セリプロ**
- 8 れる上記 [38]の医薬組成物 ン徐放剤、ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ば 酸テラソシン、メシル酸ドキサソシン、塩酸プナソシン、塩酸プナゾシ ール、塩酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩
- 25 し得る塩又はそれらのプロドラッグである上記[38]又は[39]の [20]のいずれかのピラゾロビリジン誘導体若しへはその医薬上許容 [40] スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤が上記[1]乃至
- びPDEIII阻害薬からなる群より選ばれる強心薬とスフィンゴシン [41] ジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールアミン系及

用医薬組成物。 1ーリン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる総維症の治療又は予防

Ç ィコン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、塩酸ドパミン、塩酸ドプ デノパミン及びクラテグスエキスからなる群より選ばれる強心薬とスフ タミン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルプリノン、ミルリノン、 ド、ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリンテオフ ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシ

ィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治

療又は予防用医薬組成物。

5 医媒組成物。 し得る塩又はそれらのプロドラッグである上記 [41] 又は [42] の [20]のいずれかのピラソロビリジン誘導体若しくはその医媒上許容 [43] スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤が止記[1.]乃至

発明の実施の形態

5 子である。R⁶及びR⁶において好ましくは塩素原子である。 本明細盤において使用する各置換据の定義は次の通りである。 「ハロゲン原子」とは、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ鞣原

20 よいアルキル甚であり、例えばメチル甚、エチル甚、プロビル甚、イン 「С」-。アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝しても

25 及びRºにおいて好ましくはメチル蕗、エチル蕗、プロピル蕗、イソブ **プチル甚、ベンチル基、イソベンチル基、ネオベンチル基、tert-**プロビル基、プチル基、イソプチル基、secープチル基、tert-オクチル基であり、特に好ましくはメチル基であり、R'において好ま イソベンチル基、ヘキシル甚、3-メチルヘキシル基、ヘプチル甚又は ロビル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、 くはメチル基、エチル基であり、特に好ましくはメチル基であり、R5 チル基、イソプロビル基又はイソプチル甚である。 R 1において好まし 鎖又は分枝してもよいアルキル基である。特に好ましぐはメチル基、エ ペンチル甚又はヘキシル甚等であり、好ましくは炭素数 1 乃至 4 個の直

R19において好ましくはメチル基であり、R19において好ましくはメチ て好ましくはメチル基であり、R.17において好ましくはメチル基であり ⁵において好ましくはメチル勘またはイソブチル基であり、R¹•におい しくはメチル基であり、R''において好ましくはメチル基であり、R' キル甚(特に好ましくはメチル甚)であり、R ''において好ましくはC しくはメチル猫又はエチル猫であり、Rºにおいて好ましくはC1-4アル ι-ィアルキル盐(特に好ましくはメチル基)であり、R ¹²において好ま ブ揺んめる

5 されていてもよく、当該置換基は同一でも、異なっていてもよく、また 水酸基、カルポキシル基、ハロゲン原子、カルバモイル基、アミノ基な 置換基としては、例えば、アラルキルオキシ基(好ましい総炭繋数1~ その置換基の数および位置は任意であって、限定されるものではない。 10であり、具体的にはペンジルオキシ甚、フェネチルオキシ甚など)、 R³、R³及びR⁴における「C_{1~6}アルキル甚」は下記僚換基で置換

5 い具体例としては、R²においては、好ましくはメチル基、tert-はtertープチル基であり、特に好ましくはメチル基であり、R³に どが挙げられる。「隙換されていてもよいC₁₋₈アルギル基」の好まし おいて好ましくはメチル茲、エチル茲、tert-ブチル基、イソブチ プチル基、ベンジルオキシメチル甚であり、より好ましくはメチル基又

25 8 ル甚、イソプロビル基、1-ペンジルオキシプロパンー2-イル甚又は エチル描、tert-プチル描、イソプチル描义はイソプロヒル描であ ましくはメチル揺である。 て好ましくはメチル甚、イソプロビル基、1-ペンジルオキシプロパン り、特に好ましくはメチル基またはイソプロビル基であり、R⁴におい 1ーヒドロキシプロパンー2ーイル基であり、より好ましくはメチル基 2ーイル茲又は1ーヒドロキシプロパンー2ーイル基であり、特に好

シ뵯、イソプロポキシ뵲、プトキシ뵲、tert-プトキシ基、ペンチ - よいアルコキシ苺を衷し、例えばメトキシ苺、エトキシ苺、プロポキ 「С1-6アルコキシ勘」とは、炭累数1乃至6個の直鎖又は分枝して

> シ基である。R³において好ましくはメトキシ基であり、R"及びR"に 好ましくは炭索数1乃至4個の直鎖又は分枝してもよいアルコキシ甚 おいて好ましくはメトキシ甚又はエトキシ甚であり、R⁷において好ま しくはメトキシ基である。 tert-プトキシ基)である。特に好ましくはメトキシ甚又はエトキ ルオキシ놾、tert-ベンチルオキシ基又はヘキシルオキシ甚であり、 (例えば、メトキシ뵯、エトキシ基、イソプロポキシ基、プトキシ基、

Ç

15 ಠ あり、より好ましくはメトキシメチル甚、tertープトキシメチル甚 シ基と同義であり、かつアルキル部が上記アルキル基と同義である(す メトキシメチル基、エトキシメチル基、tert-プトキシメチル基で エトキシエチル基などが挙げられる。RfおよびRfにおいて好ましくは 例えばメトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、プ なわち、総反素数が2~12個である)アルコキシアルキル基であり、 トキシメチル基、ベンチルオキシメチル基、ヘキシルオキシメチル甚、 「C2-12アルコキシアルキル基」とは、アルコキシ部が上記アルコキ

20 tープトキシカルボニル基等のアルキル部が炭素数1乃至5個であるア ニル甚、プトキシカルポニル甚、イソプトキシカルポニル谌又はter トキシカルボニル甚、プロボキシカルボニル甚、イソプロボキシカルボ 「C₂₋₆アルコキシカルボニル甚」とは、メトキシカルボニル荪、

いて好ましくはメトキシカルボニル甚又はエトキシカルボニル描であり、 R 6及びR 6において好ましくはメトキシカルポニル基であり、R 10にお キシカルポニル基又はtertープトキシカルポニル甚である。R³、 ルコキシカルポニル基を衷す。好ましくはメトキシカルポニル基、エト

25 R12において好ましくはメトキシカルポニル甚又はtert-プトキ シカルポニル基である。

ルオロメチル甚、ジフルオロメチル甚、トリフルオロメチル甚、トリク で置換されたものであり、例えばクロロメチル基、プロモメチル基、フ 「ハロアルキル基」とは、上記C,-。アルキル基が上記ハロゲン原子

VO 03/051876

ロロメチル越、トリプロモメチル越、トリクロロエチル基、トリフルオロエチル基、ベンタフルオロプロビル甚又はクロロブチル基等であり、好ましくはクロロメチル基、プロモメチル基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル
ガスはトリクロロメチル
がましるはクロロメチル
がましるはトリクロロメチル
がまである。特に好ましくはトリフルオロメチル
はてがまる。R¹において好ましくは2, 2, 2ートリフルオロエチル
れるである。R¹において好ましくは2, 2, 2ートリフル

「C₂₋₀アルキニル基」とは、炭素数2乃至6個の直鎖又は分枝してもよいアルキニル基であり、例えばエチニル基、プロピニル基、プチニル基、2ーペンチニル基、3ール基、2ーペンチニル基、3ール基、2ーペンチニル基、3ーパンチニル基、2ーペンチニル基、3ーパンチニル基、2ーペンチニル基、3ーパンチュル基、2ーペンチニル基、3ーパンチュル基、2ーペンチュル基、3ーパンチュル基、3ーパンチュル基、3ーパンチュル基、3ーパンチュル基、3ーパンチュル基、3ーパンチュル基、3ーパンチュル基、3ーパンチュル

オロメチル基又はジフルオロメチル基である。

10 ル基、2 - ベンチニル基、3 - ベンチニル基、2 - ヘキシニル基、3 - ヘキシニル基等であり、好ましくは炭素数2万至4個の直鎖又は分枝してもよいアルキニル基である。R ⁶ 及びR ⁹において好ましくはエチニル はアルス

「C1-。アルキルアミノ蕗」とは、1万至6個の直鎖または分枝して15 もよいアルキル蕗で一置換されたアミノ蕗を表し、例えばメチルアミノ 菇、エチルアミノ茲、プロビルアミノ茲、プチルアミノ茲等である。好ましくはメチルアミノ茲又はエチルアミノ茲等である。R6及びR6において好ましくはメチルアミノ茲又はエチルアミノ茲である。

25 「アシル基」とは、炭素数1のホルミル基;炭素数2万至6個のアルカノイル基(例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基若しくはピバロイル基等);又はアリール基上に1万至3個の置換基を有してもよいアロイル基(例えば、ベンソイル基等;ここでいう置換基とは、下記「置換されていてもよいアリール基」の置換基と同義である)である。

る。好ましくはホルミル基、アセチル基、ピパロイル基又はベンゾイル 基である。R゚及びR゚において好ましくはアセチル基である。 「アリール基」とは、例えば、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル 基等のC₆₋₁₂アリール基であり、環Aにおいて、好ましくはフェニル基

5 である。

「置換されていてもよいアリール店」とは、少なくとも1つの置換店で置換されていてもよい、例えばフェニル店、ナフチル店、ビフェニル 基等のC₈₋₁₂アリール店であり、好ましくはフェニル店である。置換店は、同一又は異なってもよく、また、その置換店の数および位開は任意は、同一又は異なってもよく、また、その置換店の数および位開は任意は、同一又は異なってもよく、また、その置換店の数および位開は任意は、同人はで、特に削限されるものではない。具体的には、C₁₋₆アルキル 甚 (例えば、メチル店、エチル店、プロビル店、イソプロビル店、プチ

ル基、イソプチル基、tertープチル基等);水酸基; C₁₋₆ アルコ キシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、プトキシ基 等); C₂₋₁₂ アルコキシアルキル基(R⁶およびR⁶における「C₂₋₁₂ 等); C₂₋₁₂ アルコキシアルキル基(R⁶およびR⁶における「C₂₋₁₂ キシメチル基など);ハロゲン原子(例えば、フッ繋原子、塩穀原子、 臭繋原子等);ニトロ基;シアノ基;アシル基(例えば、ホルミル基、 アセチル基、プロビオニル基等);アシルオキシ基(例えば、ホルミル オキシ基、アセチルオキシ基、プロビオニルオキシ基等);メルカプト

20 甚;C₁₋₈アルキルチオ甚(例えば、メチルチオ甚、エチルチオ基・プロビルチオ甚、プチルチオ基、イソプチルチオ甚等);C₁₋₆アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル基等);アミノ基;C₁₋₆アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロビルアミノ基、プチルアミノ基等);ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基(例とは、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロビルアミノ基、プリアミノ基、プリアミノ基、プリアミノ基、プリアミノ基、ジエチルアミノ基、ジフロビルアミノ基、ジカチルアミノ基、ジェチルアミノ基;-COOR¹⁶ 甚(式中、R¹⁶ は、C₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラルキル基を示す);置換されていてもよいアラルキル基。(「置換されていてもよいアリール番」における配換基(但し、配換

キル基であり、例えばフェニルエチル基など);アミド基(-CONH されていてもよいアラルキル基は除く)で置換されていてもよいアラル ていてもよいアリール甚又は啞煥されていてもよいアラルキル甚を示

Ś す);ハロアルキル基(例えば、トリフルオロメチル基等);C₁₋₆ア ていてもよいアリール基又は盥換されていてもよいアラルキル基を示 ルキルスルホニル甚(例えば、メチルスルホニル甚、エチルスルホニル ;スルファモイル甚;-SO₂NHR18甚 (式中、R18は、C₁₋

5 ₆アルキル拡、置換されていてもよいアリール基又は置換されていても てもよいアラルキル基を示す);置換されていてもよいアラルキルオキ シ甚(「置換されていてもよいアリール甚」における置換甚(但し、置 C₁₋₆アルキル基、留換されていてもよいアリール基又は留換されてい よいアラルキル描を示す);-SO₂N(R ' º)₂蕗(式中、R ' º は、

5 換されていてもよいアラルキルオキシ基は除く)で置換されていてもよ いアラルキルオキシ基であり、例えばペンジルオキシ基、フェニルエチ **甚、シクロヘキシル基等);フェニル基;アシルアミド基(例えば、ア** ルオキシ基など); C 3--7シクロアルキル基 (例えば、シクロベンチル セトアミド基、プロピオニルアミド基等) 等であり、R f およびR f にお

20 いては、好ましくは、ハロゲン原子(特に好ましくはフッ索原子、塩素 原子、奥霖原子)、ハロアルキル甚(特に好ましくはトリフルオロメチ 基、エチル基、tert-プチル基)、C_{1−8}アルコキシ基(特に好ま ル描)、水酸基、ニトロ基、C゚゚ー゚アルキル描(特に好ましくはメチル しくはメトキシ揺、エトキシ描)、C₂₋₁₂アルコキシアルキル描 (特に

25 好ましくはメトキシメチル茲、エトキシメチル基)、一COOR's甚(R 戡、フェニル苺、フェニルエチル基)、 C ₁-。アルキルチオ苺(特に好 ェニルエチル基)、一CONHR17基(R17は、特に好ましくはメチル ーNHCOR16期 (R16は、特に好ましくはメチル基、フェニル基、フ 15は、特に好ましくはメチル甚、フェニル甚、フェニルエチル甚など)、

> ಠ G 基又は二トロ基である 基、フェニルエチル基)、ジ(C₁-。アルキル)アミノ甚(特に好まし ましくはメチルチオ基)、 C _{1 - 6}アルキルスルフィニル**甚(特に**好まし 原子、ハロアルキル甚、水酸基、C ; _ 。アルキル甚、C ; _ 。アルコキシ くはジメチルアミノ苺)又は置換されていてもよいアラルキルオキシ苺 しくはメチルスルホニル基)、スルファモイル基、-SOzNHR¹゚菇 くはメチルスルフィニル**基)、C₁₋₆アルキルスルホニル基(特に**好ま (特に好ましくはベンジルオキシ基) であり、より好ましくはハロゲン (R18は、特に好ましくはメチル基、フェニル基、フェニルエチル基)、

15 もよいアリール基」は前記したR⁵などの「留換されていてもよいアリ - 6アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換されていても のR?などの「置換されていてもよいアラルキル甚」と同義である。 などで示される「〇」-。アルキル基」と同義であり、「置換されていて **一ル甚」と同様であり、「置換されていてもよいアラルキル甚」は後記** よいアラルキル基を示し、ここで、「C₁₋₆アルキル基」は前記したR 上記のR'15、R'16、R'17、R'16、R'19は、それぞれ独立して、C,

20 てはフェニル基であり、R®においてはフェニル基又はハロゲン原子で であり、R゚およびR゚においてはフェニル基、クロロフェニル基、ジク ば、プロモフェニル基、クロロフェニル基、ジクロロフェニル基など) においてはフェニル甚又はハロゲン原子で置換されたフェニル甚(例え 置換されたフェニル基(例えば、プロモフェニル基など)であり、R ¹³ 「においてはフェニル基、メチルフェニル푪であり、R²及びR³におい 「置換されていてもよいアリール甚」の好ましい具体例としては、R

25 ロロフェニル基、クロローフルオロフェニル基、クロローメトキシフェ ニル甚、フルオロフェニル甚、ジフルオロフェニル甚、トリフルオロフ キシフェニル甚、メチルフェニル甚、ジメチルフェニル甚、エチルフェ ェニル基、プロモフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、ヒドロ ェニル蕗、フルオローメチルフェニル蕗、トリフルオロージメトキシフ

S ニルエチル)オキシカルポニルフェニル甚、アセチルアミノフェニル基、 ポニルフェニル甚、 ニトロフェニル甚、メトキシカルポニルフェニル基、イソプトキシカル フェニル甚、メトキシメチルフェニル甚、エトキシメチルフェニル甚、 ニル基、tert-ブチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシ Nーイソプチルアミドフェニル基、Nーフェニルアミドフェニル甚、N ニル甚、Nーメチルアミドフェニル基、N-エチルアミドフェニル基、 ンゾイルアミノフェニル甚、 (3-フェニルプロバノイル) アミノフェ イソバレリルアミノフェニル甚、4-メチルベンタノイルアミノ甚、ベ フェニルオキシカルポニルフェニル基、(2-フェ

ō ー (2ーフェニルエチル) アミドフェニル基、メチルチオフェニル基、 モイルフェニル谌、Nーイソプチルスルファモイルフェニル基、N-フ ルアミノフェニル甚、スルファモイルフェニル甚、Nーメチルスルファ メチルスルフィニルフェニル基、メチルスルホニルフェニル基、ジメチ ェニルスルファモイルフェニル基、N- (2-フェニルエチル) スルフ

15 Nーシイソプチルスルファモイルフェニル甚、N, Nージフェニルスル ァモイルフェニル苺、N,Nージメチルスルファモイルフェニル甚、N ロロフェニル甚であり、より好ましくはフェニル基、クロロフェニル基 モイルフェニル基、ベンジルオキシフェニル基又はアセチルアミノーク ファモイルフェニル基、N, Nービス (2ーフェニルエチル) スルファ

フェニル茲、tert-プチルフェニル茲、メトキシフェニル基、エト フェニル甚、フルオロフェニル甚、ジフルオロフェニル基、トリフルオ ジクロロフェニル甚、クロローフルオロフェニル甚、クロローメトキシ シフェニル苺、プロモフェニル苺、トリフルオロメチルフェニル苺、ヒ ドロキシフェニル甚、メチルフェニル甚、ジメチルフェニル基、エチル フルオローメチルフェニル甚、トリフルオロージメトキ

8

25

いアリール甚」は、上記「囮換されていてもよいアリール甚」と同義で R15, R16, R17、R18およびR19における「囮換されていてもよ

キシフェニル語、ニトロフェニル基である。

ಠ G おいて、好ましくはフェニルエチル基である はフルオロベンジル基であり、R¹⁶、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁶およびR¹⁰に ンジル基であり、R゚およびR゚において好ましくはフェニルエチル基又 エチル基である。R¹、R¹、R¹、R¹³及びR¹³において好ましくはべ C₇₋₁₃アラルキル基等が挙げられ、好ましくはペンジル甚又はフェニル るアリールアルキル基であって、例えば、ベンジル基、フェニルエチル てもよく、置換基の数および位置は特に限定されない)であり、かつア ルキル部が炭素数1乃至8個、好ましくは1乃至6個のアルキル甚であ ル基は上記置換されていてもよいアリール甚で述べた置換基で置換され 「アラルキル甚」とは、アリール部がフェニル甚(ここで、 フェニルプロビル基、フェニルプチル基又はフェニルヘキシル基の

5 ある。R⁶、R⁶及びR⁷において好ましくはフェノキシ甚である。 基等のC_{6-i2}アリールオキシ基が挙げられ、好ましくはフェノキシ甚で よび位置は特に限定されない。例えば、フェノキシ基、ナフチルオキシ てもよいアリール基で述べた置換基で置換されてもよい。置換基の数お るアリールオキシ基であり、ここでいろアリール部は上記置換されてい 「アリールオキシ基」とは、アリール部が上記アリール基と同義であ

20 25 いて好ましくはベンジルオキシ茲又は2-フェニルエチルオキシ茲であ 18アラルキルオキシ基であり、ここでいうアリール部は上記位後されて 挙げられ、好ましくはペンジルオキシ基である。R⁶、R⁶及びR⁷にお いてもよいアリール基で述べた間換基で置換されてもよい。置換基の数 あり、かつアルコキシ部が炭素数1乃至4個のアルコキシ基であるC₇₋ ルオキシ基、フェニルプロビルオキシ甚、フェニルプチルオキシ茜等が および位置は特に限定されない。例えば、ペンジルオキシ基、フェネチ 「アラルキルオキシ基」とは、アリール部が上記アリール基と同様で

リール部は上記置換されていてもよいアリール基で述べた置換基で置換 と同義である C7-13 アリールオキシカルボニル基であり、ここでいうア 「アリールオキシカルポニル基」とは、アリール部が上記アリール基

されてもよい。置換基の数および位置は特に限定されない。例えば、フ ましくはフェノキシカルボニル基である。R 1 3 及び R 1 4 において好まし ェノキシカルポニル茲、ナフチルオキシカルポニル基等が挙げられ、好 くはフェノキシカルボニル甚である。

ಠ ルオキシカルポニル甚、フェネチルオキシカルボニル甚、フェニルプロ 勘と同義であり、かつアルコキシ部が炭繋数1乃至4個のアルコキシ基 ヒルオキシカルポニル基、フェニルプチルオキシカルポニル基等が挙げ であるС。- 1,アラルキルオキシカルポニル基であり、ここでいうアリー において好ましくはペンジルオキシカルボニル甚である。 られ、好ましくはペンジルオキシカルポニル甚である。R 12及びR 11 てもよい。置換基の数および位置は特に限定されない。例えば、ペンジ ル部は上記留換されていてもよいアリール基で述べた置換甚で置換され 「アラルキルオキシカルボニル茲」とは、アリール部が上記アリール

5 ル基を燉味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロ ル甚又はシクロヘキシル甚である。特に好ましくはシクロプロビル甚又 であり、具体的にはシクロプロピル甚、シクロプチル基、シクロペンチ ヘプチル勘等である。好ましくは炭素数3乃至6個のシクロアルキル基 ベンチル基、シクロヘキシル基、1-メチルシクロヘキシル基、シクロ 「С₃₋₇シクロアルキル勘」とは、炭素数3乃至7個のシクロアルキ

8 はシクロヘキシル甚である。R³において好ましくはシクロプロビル基 シクロプチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル)で R®において好ましくは炭素数4乃至7のシクロアルキル基(例えば、 である。環Aにおいて好ましくはシクロヘキシル基である。R。および

25 む5乃至6 員の芳香族複素環、飽和複素環、不飽和複素環又はこれらの 索原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含 フェンー2ーイル甚、チオフェンー3ーイル基、フランー2ーイル基 複索環とベンゼン環が縮合した縮合複索環を意味し、具体的には、チオ 「ヘテロ環残甚」とは、艰を構成する原子として炭素原子以外に、窒

> Ÿ ಠ Ç ー4ーイル基、1,3,4ーチアジアゾールー2ーイル基、モルホリン インキノリンー 1ーイル堪、インキノリンー 3ーイル堪、インキノリン ノリンー2ーイル뵯、キノリンー3ーイル뵯、キノリンー4ーイル基、 ランー3ーイル甚、インドールー2ーイル甚、インドールー3ーイル甚、 ペンゾチオフェンー 3 ーイル囍、ベンゾフランー 2 ーイル蕻、 ー 3 ーイル基、ビリジンー 4 ーイル基、ベンゾチオフェンー 2 ーイル基、 オキサゾールー5ーイル뵼、ピリミジンー2ーイル苺、ピリミジンー4 イソオキサゾールー3ーイル基、イソオキサゾールー 4ーイル基、イソ ー2ーイル甚、オキサゾールー4ーイル基、オキサゾールー5ーイル甚、 基、チアゾールー4ーイル基、チアゾールー5ーイル基、オキサゾール ゾールー3-イル뵮、ヒラゾールー4-イル翓、チアゾールー2-イル **ビロールー3ーイル基、イミダソールー1ーイル基、イミダソールー2** ブランー3ーイル基、ピロールー1ーイル基、ピロールー2ーイル基、 ベンゾチアゾールー2ーイル甚、ベンゾオキサゾールー2ーイル甚、キ ベンソイミダソールー 1ーイル甚、ベンソイミダゾールー 2ーイル甚、 ーイル苺、ピリミジンー5ーイル苺、ピリジンー2ーイル苺、ピリジン ーイル基、イミダゾールー4ーイル基、ピラゾールー1ーイル基、ピラ ー4ーイル基等である ベンソフ

25 20 チアゾールー4ーイル基、チアゾールー5ーイル基など)、 ベンゾイミ ロールー3ーイル基、ピラゾールー3ーイル基、チアゾリル基(例えば、 **ビリジン-3-イル甚、ビリジン-4-イル基など)、ベンゾオキサゾ** ールー2ーイル基、モルホリンー4ーイル基、ベンソイミダゾールー2 ー2ーイル基等であり、より好ましくはピリジル基、チエニル基又はチ ダゾールー2ーイル基、ベンゾチオフェンー2ーイル基、ベンゾフラン フランー2-イル苺、フランー3-イル뵾、ピロールー2-イル苺、ピ ル甚(例えば、チオフェンー2ーイル甚、チオフェンー3ーイル基など)、 ーイル基、ピリミジンー2ーイル基、ピリミジンー4ーイル基、チェニ アゾリル基であり、特に好ましへは、ピリジル基(ピリジンー4ーイル 現Aにおいて好ましくはピリジル甚(例えば、ピリジンー2ーイル甚、

盐)、チェニル甚(チオフェンー2-イル基)、チアゾリル基(チアソ ーツー4ーイブ基)である。

で述べた囮換基で囮換されていてもよく、囮換基の数および位置は特に ロ環残基と同様であり、かつ上記「置換されていてもよいアリール基」 R⁵およびR⁶における「ヘテロ環残基」とは、ヘテロ環部が上記ヘテ

ಠ S オフェンー3ーイル基)等であり、特に好ましくは、ヒリシル基(ヒリ ソールー5ーイル勘など)、チエニル基 (チオフェンー2ーイル基、チ イル描など)、チアゾリル描(例えば、チアゾールー4ーイル基、チア えば、ヒリジンー2ーイル基、ヒリジンー3ーイル基、ヒリジンー4-限定されない。「ヘテロ環残甚」としては、好ましくはピリジル基(例 クロロビリジル基、クロローメトキシビリジル基、ジクロロビリジル基 ンー3-イル基)であり、置換されたヘテロ環残基としては、例えば、 ジンー4ーイル語)、チエニル語(チオフェンー2ーイル甚、チオフェ

5 8 ヘテロ現残甚を意味し、かつアルキル部が1乃至6個の直鎖または分枝 ぱ、ヒリジルメチル基(例えば、2-ヒリジルメチル基、3-ヒリジル してもよいアルキル基であるヘテロアリールアルキル基であって、例え メチル苺、4-ヒリジルメチル基等)、キノリニルメチル苺(例えば、 「ヘテロアリールC1-。アルキル茲」とは、ヘテロアリール部が上記

邸が掛げられる。

25 エチル甚、2- (フラン-2-イル) エチル基等である。好ましくは 2-キノリニルメチル基等)、インドリルメチル基(例えば、2-イン ーフラニルメチル甚、1H-ベンソイミダソール-2-イルメチル基 メチル基、チオフェンー3ーイルメチル甚、2ーフラニルメチル基、3 ドリルメチル基、3ーインドリルメチル基等)、チオフェンー2ーイル 好ましくは3ーピリジルエチル甚 (例えば、2- (ピリジンー3ーイル) 3 - ピリジルエチル基、4 - ピリジルエチル基等である。R ''において 2ーピリジルメチル基、3ーピリジルメチル基、4ーピリジルメチル基 ベンゾチアゾールー2ーイルメチル基、2- (チオフェンー2ーイル)

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

S のではない。また、場合によっては、含水物、水和物あるいは溶媒和物 ミン酸塩等の各種アミノ酸との塩が含まれるが、これらに限定されるも スコルビン酸塩等の各種有機酸付加塩;アスパラギン酸塩、又はゲルタ ベンゼンスルホン酸塩、 p ートルエンスルホン酸塩、トシル酸塩又はア コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、酒石 リン酸塩又は硝酸塩等の各種無機酸付加塩;酢酸塩、プロビオン酸塩、 であってもよい。 **酸塩、クエン酸塩、ドレイン酸塩、レドル酸塩、メタンスルホン酸塩、** 「製薬上許容される塩」とは、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩

ಠ 一般式 (1)

で表されるピラゾロビリジン誘導体およびそのプロドラッグ並びにそれ 〔式中、各記号は前記〔1〕における定裁と同じである〕

5 インゴシンー1ーリン酸受容体(Edg-5)に特異的に拮抗するため、 薬上許容される塩を、ピラゾロビリジン誘導体 (1) という) は、スフ れるピラゾロビリジン誘導体およびそのプロドラッグ並びにそれらの殴 スフィンゴシンー 1 ーリン酸受容体であるEdg - 5 が関連する疾患 らの製薬上許容される塩(以下、特に限定しない限り、式 (1)・で扱さ (例えば、動脈硬化症;腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚組織線維症;冠動

20 脈血管總額;喘息;腎炎;神経障害;末梢神経障害;慢性関節リュウマ チ;全身性ループスエリテマトーデス(SLE);癌等)の優れた治療 薬として有用である

25 ことができる。スフィンゴシン-1-リン酸受容体 (Edg-5) 拮抗 薬で行われている一般的な方法で、1剤又は複数の他の薬剤と併用する スフィンゴシンー1ーリン酸受容体(Edg-5)拮抗剤は、通常医

5

導体 (1) が併用によって特に優れた薬効を示す。 としての相乗効果が期待できる。スフィンゴシンー1ーリン酸受容体(E 強心薬と多剤併用することができる。それにより、更なる線維症治療薬 心薬などが挙げられ、これらの中でも、特に肝疾患治療薬、降圧薬又は 剤と併用可能な薬剤は種々あるが、例えば、肝疾患治療薬、降圧薬、 (例えば、肝線維症、肺線維症、心臓線維症、皮膚線維症などの治療薬) g-5)拮抗剤としては、本発明者らが見出したビラゾロビリシン誘

5 ロン(例えば、インターフェロンα、インターフェロンβ、インターフ イリンコナトリウム、 剤、アミノエチルスルホン酸、グルクロン酸ナトリウム、ブロトポルフ エロンαー2 a、インターフェロンαー2 bなど)、グリチルリチン合 肝機能改暬薬、肝不全治療薬などが挙げられ、具体的にはインターフェ 併用可能な肝疾患治療薬としては、例えば、免疫増強薬、肝庇腹薬、 ジクロロ酢酸ジインプロピルアミン、チオプロニ

8 5 い。但し、ピラゾロビリジン誘導体 (1)と併用する「併用可能な肝疾 アミノ酸製剤、ラクツロース、ラクチトール水和物などが挙げられ、中 とは含うまでもない。 患治療媒」が、ピラゾロビリジン誘導体(1)以外の上記薬剤であるこ 2 a、インターフェロンαー2 bなど)、 グリチルリチン合剤が好まし でもインターフェロンα、インターフェロンβ、インターフェロンα-ン、グルタチオン、ピタミンU、ポリエンホスファチジルコリン、分岐

はフロセミド徐放剤、カブトプリル、カプトプリル徐放剤、マレイン磨 a 拮抗薬、β 遮断薬、α、β 遮断薬、α 遮断薬等が挙げられ、具体的に ン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、C **併用可能な降圧薬としては、例えば、ループ利尿薬、アンジオテンシ**

25 酸キナブリル、トランドラブリル、ベリンドブリルエルブミン、ロサル エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル、シラザブリル、リシノ ニカルジピン徐放剤、ニルバジピン、ニフェジピン、ニフェジピン徐放 タンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカルジピン、塩酸 塩酸ベナゼブリル、塩酸イミダブリル、塩酸テモカブリル、塩

> 徴エホニジアン、ベシル酸アムロジアン、フェロジアン、シルニジアン、 剤、塩酸ベニジビン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチアゼム徐放剤、 ソラジアン、コテフンジアン、塩酸トコジアン、塩酸ステコジアン、 アラニジヒン、塩酸プロブラノロール、塩酸プロブラノロール徐放剤、

Ś ロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニプラジロール、硫酸ペンプト オロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸ブニトロロール、塩酸ブニ ヒンドロール、ヒンドロール徐放剤、塩酸インデノロール、塩酸カルデ ロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルベジロール、フマル酸ヒ トロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロール、酒石酸メトプ

5 ソプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、マロン酸ポ ロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩酸テラゾシン、メシ ル酸ドキサゾシン、塩酸プナソシン、塩酸プナソシン徐放剤、ウラビジ **アンドロール、塩酸ベバントロール、塩酸ラベタロール、塩酸アロチノ** ル、メシル酸フェントラミン等が挙げられる。

5 20 ン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルプリノン、ミルリノン、デノ ン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、塩酸ドバミン、塩酸ドブタミ ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリンテオフィリ には、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシド、 バミン、クラテグスエキスなどが挙げられる。 併用可能な強心薬としては、例えば、ジギタリス製剤、キサンチン系 カテコールアミン系、PDEIII阻密薬等が挙げられ、具体的

当麽ピラゾロビリジン誘導体(1)において、R³、R¹および式

. X ---- Y ---- Z --- W --

25 および式 で表される置換基のピリジン環上の置換位置が、R゚がh位、R゚がi位、

PCT/JP02/13059

で表される配換基が」位であるのが好ましい。

R'において好ましくはC₁₋₀アルキル基であり、特に好ましくはメチ 上記式(1)における各記号の好ましい態様は、以下の通りである。

Rºにおいて好ましくはC,-。アルキル甚であり、特に好ましくはメチ

シクロアルキル基であり、より好ましくはC,--gアルキル基であり、特 R3において好ましくはC1-6アルキル基、ハロアルキル基又はC3-7

R において好ましくは水紫原子である。

に好ましくはメチル描、イソプロピル基である

5

又はC2-12アルコキシアルキル基であり、より好ましくは盥換されてい **置換されていてもよいアリール基、鬣換されていてもよいヘテロ環残基** R®において好ましくは、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、

5 8 てもよいアリール茜、匫換されていてもよいヘテロ環規基又はС2-12 ルキル茲、水酸茲、ニトロ菇、C ₁₋₆アルキル甚、C ₁₋₆アルコキシ基、 アルコキシアルキル甚であり、更に好ましくは、ハロゲン原子、ハロア 記と同機である)、-NHCOR ' 。基(ここで、R ' 。は、上記と同機で C_{2-12} アルコキシアルキル站、 $-COOR^{16}$ 越(ここで、 R^{16} は、上

25 いてもよいアラルキルオキシ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 つ ある)、-CONHR17描 (ここで、R17は、上記と同義である)、C スルホニル甚、スルファモイル甚、 $-SO_2NHR$ 18 甚(ここで、R 19 ₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルフィニル基、C₁₋₆アルキル か、あるいはC₂-ィ₂アルコキシアルキル基であり、更により好ましくは の配換甚で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基である は、上記と同義である)、 — S O 2 N (R ' °) 2 基 (ここで、 R ' ° は、 上記と同**歳である)、ジ(C₁₋₈アルキル)アミノ**甚および置換されて

あるいはて2-12アルコキシアルキル茲である。 換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基であるか、 ルコキシ基およびニトロ基からなる群より選ばれる少なくとも 1 つの置 ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、C , _ 。アルキル基、C _{! – 。}ア

5 キシ甚、C₃₋₆アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハ てもよいヘテロ環残基又はC2-12アルコキシアルキル基であり、更に好 アラルキルオキシ甚であり、より好ましくは、水紮原子、C1-8アルキ いヘテロ環残甚、C2-12アルコキシアルキル基、アリールオキシ甚又は ロアルキル甚、С1-6アルキルアミノ基、ジ (С1-6アルキル) アミノ ましくは、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、C₁₋₈ ル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアリール基、置換されてい アルキル甚、C _{1 = 6}アルコキシ甚、C _{2 = 1 2}アルコキシアルキル甚、一C R®において好ましくは、水索原子、C;_&アルキル基、C;_&アルコ アシル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよ

. 5 20 基 (ここで、R 16は、上記と同義である)、一CONHR 17基 (ここで、 R 17は、上記と同義である)、C 1 - 8アルキルチオ基、C 1 - 8アルキル 00R¹⁶基(ここで、R¹⁵は、上記と同義である)、-NHCOR¹⁶ リール基又はヘテロ環残甚であるか、あるいは水霖原子、C 1-8アルキ る群より選ばれる少なくとも1つの置換甚で置換されていてもよい、ア キル)アミノ基および置換されていてもよいアラルキルオキシ基からな SO₂NHR'⁸ (ここで、R'⁸は、上記と同義である)、 - SO₂N スルフィニル基、C , _ eアルキルスルホニル基、スルファモイル基、ー ル基、 ハロゲン原子又はC₂-լ₂アルコキシアルキル甚であり、 更により (R¹⁹)₂基 (ここで、R¹⁹は、上記と同義である)、ジ (C₁₋₈アル

25 好ましくは、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、C₁₋₆アルキル 基であるか、あるいは水霖原子、C ; - "アルキル基、ハロゲン原子又は とも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール甚又はヘテロ環務 C_{2-12} アルコキシアルキル基である。 C₁₋₈アルコキシ基およびニトロ基からなる群より遊ばれる少なく

Xにおいて好ましくはーN (R^9) - $(ここで、R^9$ の好ましい例としては、水繋原子又は C_{1-4} アルキル基であり、特に好ましくは水繋原子である)、-0-又は $-CH(R^{11})$ - $(ここで、R^{11}$ の好ましい例としては、水繋原子又は C_{1-4} アルキル基であり、特に好ましくは水繋原子である)、より好ましくは $-N(R^9)$ - $(ここで、R^9$ の好ましい例としては、水繋原子又は C_{1-4} アルキル基であり、特に好ましくは水繋原アである)である。

Yにおいて好ましくは-N(R₁₃)-(ここで、R₁₃の好ましい例としては、水穀原子又はC₁₋₈アルキル基であり、特に好ましくは水繋原子である)である。

ಠ

るにおいて好ましくは一CO−、−CS−、−CH₂−又は−O−であり、特に好ましくは、−CO−である。

Wにおいて好ましくはーN(R 14)-(ここで、R 14 の好ましい例としては、水素原子又はC $_{1-6}$ アルキル甚であり、特に好ましくは水素原

5

子である) である。

現Aにおいて好ましくはアリール甚又はヘテロ環残甚であり、特に好ましくは、フェニル甚、ビリジル甚(ビリジン-2-イル基、ビリジン-3-イル甚又はビリジン-4-イル甚)、チアゾリル甚(チアゾール-4-イル語、チアゾール-5-イル語)又はチェニル甚(チオフェン-2-イル語、チオフェンー3-イル語)である。

以下に本発明の化合物として好ましいものを挙げるが、これらの化合物は単なる例示であり、これらに限定されない。

8

N- [(1H-4-インプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(3-クロロー4-フルオロフェニル) チアゾールー4-イル] 尿素、

25

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ピリジンー6ーイル)アミノ]ーN'-(5-メチルー4ーフェニルチオフェンー2ーイル) 尿熱、

Nー[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(5-クロロー4-フェニルチオフェンー2-イル)尿熱、

N-[(1H-4-4ンプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジンー<math>6-4ル) アミノ]-N, $-[2-2\pi-6-(3-2\pi)]$ -2π

ა

 $N-\left[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラプロ<math>\left[3, 4 \right] - b \right]$ ピリジンー6-4ル $\Big]$ アミノ $\Big]-N'-\left[2-\left(4-2 \right) - 2 \right]$ ニル $\Big]$ チアゾールー4-4ル $\Big]$ 戻操、

 $N-\left[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ <math>\left[3, 4-b \right]$ ビリジンー6-4ル $\right)$ アミノ $\left] -N'-\left[2-\left(3-2 \right) -4-2 \right]$ マルコフ π エニル $\right)$ チアゾールー4-4ル $\left]$ 尿素、

15 N-[(1H-4-インプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'-(5-メチルー4-フェニルチオフェンー2-イル) 尿紫、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒランロ[3,4-b] ヒリシ ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-クロロフェニル)チアゾ 0 -ル-4-イル]尿紫、

8

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-クロロフェニル)チアゾールー4ーイル]尿繋、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラソロ[3, 4-b] ヒリジ

25 ンー6ーイル)アミノ]ーN'ー[2ー(4ー(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾールー4ーイル]尿禁、

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)チアゾールー4-イル]尿繋、

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ アンーラー4ーイラ] 吸紫 ンー6-4ル)アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシフェニル) チ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー(4ーヒドロキシ**

N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ ンー6ーイル) アミノ]ーN'ー (4ーフェニルチオフェンー2ーイル) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫:

5 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 ソー2ーイブ) 尿紫、 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - (4-フェニルチオフェ

-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

15 リラ) アコジソー4ーイラ] 医靴 ンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6- (3-クロロフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ークロロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫

-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (4

20 ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-200-6-(4-2007x)]N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ ークロロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

ニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫

25 N-[(1H-4-イソプロヒル-1,3-ジメチルヒラソロ[3,4 ークロロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (2**

ソー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (2ークロロフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

ニル). アリシンー4ーイル] 尿紫、

ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(4-7)ルオロフェニル) チア N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ ゾールー4ーイル] 尿紫、

Ç N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]ェニル) チアゾールー 4 ーイル] 尿素 -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-フルオロフ

ル) チアゾールー4ーイル] 尿繋、 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ $\nu-6-4\nu$) $r \ge \jmath$] $-N'-[2-(4-tert-7 + \nu)]$

5

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (4-tert-N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]ブチルフェニル) チアソールー4ーイル] 尿繋、

5 チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3,5-ジクロロフェニル)N — [(1 H — 1, 3, 4 — トリメチルヒラゾロ [3, 4 — b] ヒリジ

ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3,4]

8 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(3-クロロー4 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

ニルチオフェンー2ーイル) 尿黙 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'- (5-クロロー4-フェ

25 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (4ークロロフェニル) ー5ー N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] **ベンジ**

 $N-[\ (1H-4-イソプロヒルー1,\ 3ージメチルヒラゾロ<math>\ [3,\ 4]$

メチルチアゾールー4ーイル]尿索、

ニル) -5-メチルチアソール-4-イル] 尿珠 — b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー(4ークロロフェ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-2)ロロフェニル) チアソ N — [(1 H — 1, 3, 4 — トリメチルピラソロ[3, 4 — b] ビリジ

N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]]ニル) チアソールー4ーイル] 尿素 **b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-クロロフェ**

ಠ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3,4-ジクロロフェニル)N-['(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ チアゾールー4ーイル] 尿紫

ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紮、 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' — [2ー(3,4-ジクロ N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3ージメチルピラゾロ[3, 4]]

5 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (4ーメチルフェニル) チアゾ ープー4ーイブ] 戻紫

ニル) チアゾールー4ーイル] 原裝、 [(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (4ーメチルフェ

8 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (ヒリジンー4ーイル) チアゾ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ールー4ーイル】尿紫、

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(ヒリジン-4-N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]イル) チアソールー4ーイル] 尿絮、

25

リジンー4ーイツ) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ソー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (2ークロロー6ーメトキシビ N — [(1 H — 1, 3, 4 — トリメチルピラゾロ [3, 4 — b] ビリジ

ー リー 4 ー イ)] 原 繋

S N-[(1H-4-4)プロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ - b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2-クロロ-6- (4 ーメトキシヒリジンー 4ーイル) チアゾールー 4ーイル] 尿紮 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (2-クロロ-6 ーエトキシフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿森

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ピリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4ーエトキシフ ェニア) アコジソー4ーイブ] 尿紫、

ソー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (3ークロロフェ

5

ークロロフェニル)チオフェンー2ーイル]尿紮、 N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]ニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [5-クロロー4ー (3

5

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]5 - ジクロロフェニル) ピリジンー 4 - イル] 尿紫、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-クロロー6-(3,

20 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3, 5-ジクロ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ

ロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿素

ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-(4-ニトロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ヒリジ

25 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]]**コル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、** -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(4-ニトロフェ

ンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(3-ニトロフェニル) チアソN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ベラジ

PCT/JF02/13059

ールー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-メトキシフェニル)チアソール-4-イル]尿媒、

5 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-メトキシフェニル)チアゾールー4-イル] 尿素、

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-(3-フルオロフェニル) チア

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラソロ[3,4-b] ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-フルオロフェニル)チアゾールー4-イル] 尿紫、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ 15 ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-フルオロフェニル)チアソールー4-イル] 尿禁、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-フルオロフェニル)チアゾールー4-イル] 尿熱、

20 N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(チオフェン-2-イル)ビリジン-4-イル]尿熱、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(チオフェン-25-イル)ピリジンー4ーイル] 尿繋、

N-[(1H-4-インプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-ニトロフェニル)チアソールー4-イル]尿媒、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ 57

O/WICO/CO OAA

PCT/JP02/13059

ン-6-イル) アミノ] -N'-[5-クロロ-4-(4-クロロフェニル) チオフェン-2-イル] 尿紫、

N-[(1H-4-4)プロピルー1、3-ジメチルピラゾロ[3、4-b] ピリジンー<math>6-4ル) アミノ]-N'-[5-9ロロー4-(4-9) ロロフェニル) チオフェンー2-4ル] 尿珠、

S

N-[(1H-1,3,4-ト)]メチルピラゾロ[3,4-b] ピリジンー<math>6-4ル) アミノ]-N,-[5-200-4-(2-2007ェニル) チオフェンー2-4ル] 尿紫、

 $N-\left[(1H-4- {\it l} {\it$

一クロロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿熱、
 Nー[(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ[3,4ーb] ビリジンー6ーイル)アミノ]ーN'ー[5ークロロー4ー(3ークロロー4ーメトキシフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿熱、

N-[(1H-4-インプロピルー1、3-ジメチルビラゾロ[3、4-b] ビリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[5ークロロー4ー(3ークロロー4ーメトキシフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫、N-[(1H-1、3、4ートリメチルビラゾロ[3、4-b] ビリジ

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロー4-(4-メチルフェ20 ニル)チオフェンー2-イル]尿繋、

Nー [(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ〔3,4-b] ヒリジン-6-イル)アミノ]-N,-[5-クロロー4-(4

ーメチルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿黙、 Nー [(1H-1,3,4ートリメチルヒラゾロ [3,4-b] ビリジ

25 ソー6ーイル) アミノ] ーN' ー[5ークロロー4ー(4ーフルオロフ

ェニル) チオフェンー 2 ーイル] 尿繋、 N ー [(1H - 4 - イソプロビルー 1, 3 - ジメチルビラソロ [3, 4 ー b] ビリジンー 6 ーイル) アミノ] - N' - [5 - クロロー 4 - (4 ーフルオロフェニル) チオフェンー 2 ーイル] 尿霖、

83

オロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-4)プロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-(3,4-ジフル チアゾールー4ーイル] 尿素 ンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-(3,4-ジフルオロフェニル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2-(3-トリフルオロメチルフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

õ N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ロメチルフェニル) チアソールー4ーイル] 尿紫、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ートリフルオ

4,6ージメトキシフェニル)チアゾールー4ーイル]尿粋、 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2-(2,3,5-トリフルオロー N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

5 リフルオロー4, 6ージメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿 $N-\{(1H-4-4)$ プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (2, 3, 5ート

8 ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3-7)ルオロー4-メチルフN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ヒリジ エニル) チアソールー4ーイル] 尿蛛

4 ーメチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紮 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3 **-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-フルオロ-**

25

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (4ープロモフェニル) チアゾ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ ープー4ームラ] 吸紫

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]59

> ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 b] ヒリジンー6ーイル)アミノ] ーN'ー [2- (4-プロモフェ

ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ークロロー4ーメトキシフ N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ヒリジ ェニル) チアゾールー 4ーイル] 尿紫

Ç

ーメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ー N' ー [2 ー (3 ークロロー 4 N-[(1H-4-4) プロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]

ಠ ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (2ーフルオロフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ

N-[(1H-4-4)プロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]ェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫 — b] ヒリジンー6ーイル)アミノ] -N'- [5-クロロー4- (2 ーフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿繋

5 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ピリジ -b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2ークロロー6ー (3 N-[(1H-4-イソプロヒル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3- (トリフル (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿繋、

8 オロメチル) フェニル) ビリジンー4ーイル] 尿緊

N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]-b] ヒリジン-6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (3 ークロロー4ーフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

25 チアゾールー4ーイル] 尿紫 ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN' ー[2-(3,5-ジフル**

オロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)チアゾールー4-イル] 尿菜、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジ5 ンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-(3-メチルフェニル)チアゾールー4ーイル]尿紫、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-メチルフェニル)チアゾールー4-イル]尿素、

10 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b]ビリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-(3,4-ジメチルフェニル)チアソールー4ーイル]尿媒、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリシ ン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-エチルフェニル)チアソ

5

ールー4ーイル] 尿繁、 Nー [(1Hー4ーインプロビルー1, 3ージメチルビラソロ [3, 4ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (4ーエチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ20 ソー6ーイル) アミノ]-N'-[2-(2-クロロビリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿媒、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2,6-ビス(3-ケロロ-4-フルオロフェニル)ビリジン-4-イル]尿熱、

N-[(1H-4-インプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-4-イル] 尿素、N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(3,4-ジフル

25

オロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫、

 $N-\left[(1H-4-4)プロピルー1, 3-ジメチルビラゾロ <math>\left[3, 4 -b \right]$ ビリジンー6-4ル) アミノ $\left[-N, -\left[2-200-6-(チオフェン-3-4) \right]$ ビリジンー4-4ル $\left[泉景、$

5 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(チオフェン-3-イル)ビリジン-4-イル]尿料、

 $N-\left[\;\left(1\,H-4-7\, \vee\, \mathcal{T}\, \Box\, C\, \mathcal{W}-1\;,\; 3-\dot{\mathcal{Y}}\, \mathcal{F}\, \mathcal{W}\, C\, \mathcal{F}\, \mathcal{U}\, \Box\, \left[\;3\;,\; 4-\dot{\mathcal{Y}}\, \mathcal{F}\, \mathcal{F}\, \right]\; C\, \mathcal{Y}\, \mathcal{F}\, \mathcal{Y}\, \mathcal{F}\, \mathcal{Y}\, \mathcal{Y}\, \mathcal{F}\, \mathcal{Y}\, \mathcal{$

5

 $N-[\;(1H-4-インプロピルー1,\;3-ジメチルビラゾロ[3,\;4]$

20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(3,5-ジフルオロフェニル)ビリジンー4-イル] 尿紫、

ージフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紮

N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロ-6-(3-フルオロフ25 ェニル)ビリジン-4-イル] 尿媒、

N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラソロ[3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2ークロロー6- (3

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 屎採

イル) フェニル] 尿紫、 ソー6ーイル) アミノ] - N' - [3-クロロ-5- (ピリジン-4

ンー6-イル) アミノ] - N' - [3- (tert-ブトキシメチル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジ

5 ーメチルフェニル] 尿紫

キシメチル)-5-メチルフェニル] 尿黙、 N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [3ー (tertープト

ಠ ンー6ーイル)アミノ]ーN'ー[5ープロモー4ー(メトキシメチル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ

トキシメチル) チオフェンー2ーイル] 尿繋、 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]チオフェンー2ーイル] 尿紫、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5ープロモー4ー (メ

5 チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (メトキシメチル) N - [(1 H - 1, 3, 4 - トリメチルピラゾロ [3, 4 - b] ピリジ

N-[(1H-4-イソプロピル-1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (メ

8 アンジソー4ーイン] 灰紫 ソー6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロー6-(メトキシメチル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ピリジ トキシメチル) チオフェンー2ーイル] 限然、

25 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N'- [2-クロロー6ー (メ

トキシメチル) ピコジンー4ーイル] 尿紫

ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6,- (4-フルオロフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

ェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、

ン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-フェニルビリジン Nー[(1H−1, 3, 4−トリメチルピラゾロ[3, 4−b] ビリジ

- 4 - イル) 尿紫及び、

-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(4 N-[(1H-4-4) プロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]

ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 戻紫。

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3ージメチルピラゾロ[3, 4]]**−b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N' −[2−クロロ−6+(3,** さらに、以下の化合物およびその塩が挙げられる。

ö ンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(3, 4, 5-ト Nー-{ (1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[·3, 4-b] ヒリジ 4,5ートリフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 屎紮、・ リフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-4-イソプロヒルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]· b] ヒリジンー6ーイル)アミノ] − N ' − [2 − クロロー6 − (4

5

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b] ピリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6 - (4 - (ジメチル アミノ) フェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、 (ジメチルアミノ) フェニル) ビリジンー4ーイル] 尿霖、

8 3-ジメチルピラソロ[3,4-b] ヒリジン、 ヒリジンー4ーイル}アミノカルポニル]アゾー4ーインプロヒルー1, 1H-6-[-{2-900-6-(3-クロロー4-フルオロフェニル)

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ ンー6-4ル)アミノ]-N'-[2-200-6-(4-メチルチオ

25 フェニル) アリジンー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-4 y T D K y -1, 3- y x チ y K f y D [3, 4]]メチルチオフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿繋 **b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (4**

Nー[(1H−1, 3, 4−トリメチルヒラソロ[3, 4−b]ヒリジ

ルアミノ) フェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿索、 ソー6ーイル) アミノ] ーN'ー [6ー (4ー N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラソロ[3, 4-b] ビリジ **-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[6-(4-(ベンゾイ** N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4ェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿紫、 ンー6ーイル)アミノ] ーN'ー [6-(4-(ベンゾイルアミノ)フ (アセチルアミノ) フェ

S

ಠ N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ソー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (2, 6ージクロロビリジン-N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ アミノ) フェニル) ー 2 ークロロビリジンー 4 ーイル] 尿繋 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [6-(4-(アセチル

ニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿素

15 N-[(1H-4-4)7GKN-1, 3-9)+NK5VG[3, 4]ロビリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (2, 6ージクロ

8 ロロフェニル) -5-クロロチオフェン-2-イル] 尿素 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [4ー (3ーアセチルアミノー5ーク N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [4- (3-アセチルフ N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3- ジメチルピラゾロ[3, 4]N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ピリジ ミノー5ークロロフェニル)ー5ークロロチオフェンー2ーイル]尿素

N-[(1H-4-4) プロヒルー1, 3-ジメチルヒラゾロ[3, 4]]ルポニルフェニル)チオフェンー2-イル] 尿素 メトキシカルボニルフェニル)チオフェンー2-イル] 尿素 **b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[5-クロロ-4-(3**

25

ソー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4-

(3ーメトキシカ

ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (アセチルアミノ) フェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ **ニル) チアゾールー4-イル] 尿紫**

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (アセチル N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ アミノ) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ー (ベンゾイルアミノ) フ

ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

ಠ N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4 ルアミノ) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, ·4-b] ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー(4ーメチルスル b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ー (ベンソイ

15 ホニルフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫、 -b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (4 ーメチルスルホニルフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

8 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (4ーメチルスル N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ

フィニルフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-4) プロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ーメチルスルフィニルフェニル)ピリジンー4ーイル]尿素 ·b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(4

25 ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(2,6ージクロロヒリジンー N-[(1H-3,4-ジメチルー1ーフェニルビラソロ[3,4-b]4ーイル) 尿繋

N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(2, 6ージ 66

クロロアリジンー4ーイル)尿紫

ブ) 原媒、 ソー6ーイル) アミノ] - N' - (2, 6-ジクロロビリジン-4-イ N ー [(1 H ー 1 ーエチルー 4 ーメチルビラゾロ [3, 4 ー b] ビリジ

- G 4ーイル) 灰紫 **ビリジンー6ーイル) アミノ]ーN'ー(2,6ージクロロビリジンー** N-[(1H-1-ペンジル-3,4-ジメチルピラゾロ[3,4-b]
- チル) ピラソロ [3, 4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N' -N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエ
- 5 **コラアコシソー4ーイラ) 尿器。** - b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-(2-クロロ-6-フェ N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4](2,6ージクロロビリジンー4ーイル)尿熱、及び、

さらに、以下の化合物およびその塩が挙げられる

- 5 ジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ープロビルビリジ ソー4ー45) 涙紫 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリ
- b] ビリジンー6ーイル) アミノ] N' [2- (3-クロロ-4 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4.]

20

- N-[(1H-1-ペンジル-4-イソプロピル-3-メチルピラゾロ ーフルオロフェニル) ー6ーヒドロキシビリジンー4ーイル] 尿紫 [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー (3-クロロー4-フルオロフェニル)ピリジンー4-イル] 尿紫
- 25 Z N-[(1H-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ[3,4-b] ロロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3-クロロ-4-フル [3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-(3-ク [(1H-1-ベンジル-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ

WO 03/051876

PCT/JPn2/13059

オロフェニル) ヒリジンー 4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-1-ベンジル-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ ルオロフェニル)ヒリジンー4ーイル] 尿珠、 [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2- (4-7

- Ġ 3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N-[(1H-4-(1-x))]ジンー4ーイル] 尿紫 N' - [2-クロロー6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ピリ
- ಠ] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (3ーク N-[(1H-3,4-ジメチル-1-フェニルビラゾロ[3,4-b

ロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫

ロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロ N-[(1H-3, 4ージメチルー1--6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ビリジンー4-イル] 駅 (4ーメチルフェニル) ピラゾ

5

 $\nu - 6 - 4 \mu$) $\mathcal{P} \stackrel{?}{_{\sim}} \mathcal{I} - N' - [2 - 9 \alpha \alpha - 6 - (3 - 9 \alpha \alpha - 4)]$ N-[(1H-1-エチルー4-メチルピラソロ[3,4-b]ピリジ ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿絮

8 チル) ヒラソロ [3, 4ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー $N-[\ (1\,H-3\ ,\ 4-ジメチルー1-\ (2\ ,\ 2\ ,\ 2-トリフルオロエ$

- [2-/00-6-(3-クロロー4-フルオロフェニル) ピリジンー
- N-[(1H-1, 3-% x + M-4-(1-k + k + k + M-1) + M-1]-イル) ビラゾロ [3, 4ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'
- 25 ー4ーイル] 尿紫、 [2-クロロー6-(3-クロロー4-フルオロフェニル) ビリジン
- ンー6-4ル) アミノ]-N'-(2-200-6-2207チルビリN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ シソー4ーイラ) 尿紫

PCT/JP02/13059

ロンチ リアリジンー 4ーイ ラ) 尿紫、 ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(2ークロロー6ーシク

თ コジソー4ーイラ) 戻戦 ンー6-4ル)·アミノ]-N'-(2-200+6-シクロベンチルビN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ

N-[(1H-4-4ップロピルー1, 3-ジメチルピラッロ[3, 4])]ロベンチップンシン-4-イツ) 原珠 **-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-(2-クロロ-6-シク**

ಠ N — [(1H - 1, 3, 4 — トリメチルヒラゾロ[3, 4 - b] ビリジ ンー6ーイル) アミノ] -N'- (2-クロロー6-シクロヘキシルビ コジソー4ーイラ) 灰紫、

ロヘキシルアコジン-4-イル) 尿紫 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ーシク**

5

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ンー6ーイル) アミノ].-N'-(2-クロロー6-シクロヘプチルビ **コジソー4ー4万) 灰紫、**

8 **−b] ヒリジン−6−イル) アミノ] −N' − (2−クロロ−6−シク** N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4

2ークロロー6ー (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4 チルヒラソロ [3, 4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [N-[(1H-3-ペンジルオキシメチルー4-イソプロビルー1-メ ロヘプチッパンジンー4ーイツ) 尿紫、 ーイラ]戻姓、

25

ミノカルポニル) フェニル) チオフェンー2ーイル] 尿素 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (4ー (エチルア N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

69

> b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (4 (エチルアミノカルボニル) フェニル) チオフェンー 2 ーイル] 尿索

S オロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 -4π) $7 \ge 7$] $-N' - [2-9 - 6 - (3-9 - 4-7) \pi$ N-[(1H-3, 4-ジメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジン-6

ロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿索 ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー N-[(1H-1-エチルー3, 4-ジメチルビラゾロ[3, 4-b]](3-クロ

5 ಠ ロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿珠。 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]ビリジンー6〜イル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (3ークロ N-[(1H-1, 3, 4, 5ーテドラメチルピラゾロ[3, 4-b]: **〜クロロー4ーフルオロフェニル)ビリジンー4ーイル] 尿索、および** b] ビリジンー6ーイル) メチル] ーN'ー[2ークロロー6ー (3

物又は溶媒和物であってもよく、またそのプロドラッグ及び代別物につ いても包含されるものである こでアラゾロアリジン誘導体(1)としては、場合によっては水和

20 条件下での分解によって、医薬的に活性を示すヒラゾロヒリジン誘導体 的に分解し得る基を有し、加水分解や加密媒分解によって、又は生理的 すものをいう。本発明における「プロドラッグ」とは、化学的又は代謝 体は生理活性を示さず、投与後体内で、もとの薬物分子に復元薬効を示 (1)の誘導体である。例えば、化合物の水酸基に対して、一COIア 「プロドラッグ」とは、薬物分子を化学的に修飾した誘導体でそれ自

25 複索環はハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基、カルポキ -CO2-アリール、-CONH-アリール、-CO-複紮環、-CO2 $\mathcal{N}_1 - CO_2 - \mathcal{P} \mathcal{N}_2 + \mathcal{N}_3 - CONH - \mathcal{P} \mathcal{N}_4 + \mathcal{N}_5 - CO - \mathcal{P}_5 - \mathcal{N}_5$ ルキル、一CO2ーアルキル、一CONH-アルキル、一CO-アルケニ ー複紫環、-CONH-複紫環(眩アルキル、アルケニル、アリール、

S ルモノアルキルエーテル残甚、-PO3H2、糖類 (例えばグルコース)、 グリコールモノアルキルエーテル残基、-CO2-ポリエチレングリコー ル残甚、一CO2ーポリエチレングリコール残甚、一CO-ポリエチレン - 0 S O 3 H 等で阻倒されてもよい。) やー C O - ボリエチレングリコー シ甚、アミノ甚、アミノ酸吸基、-P0aHa、-S0aH、-0P0aHa

ーアリーJr、ICO-按緊握、 $CO-\mathcal{F}\mathcal{N}\mathcal{F}=\mathcal{N}$, $-CO_2-\mathcal{F}\mathcal{N}\mathcal{F}=\mathcal{N}$, $-CO_2-\mathcal{F}\mathcal{I}-\mathcal{N}$, -CO化合物のアミノ嬉に対して、-CO-アルキル、-CO2-アルキル、-又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子等が置換したものや -CO2-複紫環 (骸アルキル、アルケニ

5 ル、アリール、複素環は、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコ キシ基、カルポキシ基、アミノ湛、アミノ酸残基、-P03H2、-S03 COーポリエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、-CO2-ポ リエチレングリコール残勘、一CO2一ポリエチレングリコール残甚、一 $H_{\chi}=0$ P O_3 H_2 、-0 S O_3 H 等で魔換されてもよい。) やーC O - ポ

5 リエチレングリコールモノアルキルエーテル残基、-PO3H2、糖類 (例 得が阻核したもの、あるいは えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用として知られた高分子

20 アルコキシ茲、カルポキシ茲、アミノ茲、アミノ酸残基、-POaHa **テル残甚、幇類(例えばグルコース)、又はその他のプロドラッグ用と** 化合物のカルポキシ基に対して、アルコキシ基、アリールオキシ基(該 リエチレングリコール残基、ポリエチレングリコールモノアルキルエー −SO₃H、−OPO₃H₂、−OSO₃H等で置換されてもよい。) やポ アルコキシ甚、アリールオキシ基はハロゲン原子、アルキル甚、水酸基、

例えばエステル化、アシル化、アルコキシカルポニル化等により製造す これらのプロドラッグは当該分野で用いられている自体公知の手段

して知られた商分子等が置換したものが挙げられる。

25

に、経口若しくは非経口で投与される。投与量は年齢、体質、症状、治 本発明を肝線維症等の治療薬として用いる場合、全身的或いは局所的

> gの範囲で、1日1回乃至数回が投与される。 療効果等により異なるが、通常成人一人当たり、 1回に 10mg乃至 1

S な希釈剤、分散剤、吸菪剤、溶解剤等を混合することができる。 液体組成物、又は非経口投与のための注射剤等の製剤とするために適当 ビラゾロビリジン誘導体 (1)は、経口投与のための固体組成物及び

ಠ にも用いることができる チ、全身性ループスエリテマトーデス (SLE)、癌等の治療及び予防 脈血管増縮、喘息、腎炎、神経障害、末梢神経障害、慢性関節リュウマ イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等)の線維症(例えば、腎線維症、 以外の動物、特に哺乳動物(例えば、例、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、 肺線維疣、肝線維症、心臓線維症、皮膚線維症等)、動脈硬化症、短動 また、ビラゾロビリジン誘導体 (1) はヒトはもちろんのこと、ヒト

ビラゾロビリジン誘導体 (1)の製造方法はこれに限定されるものでは 次に、ピラゾロビリジン誘導体 (1)の一般製造方法を説明するが、

5

に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階においてこれを脱保護し てもよい。 後述の反応を行う際に、当該部位以外の官能語については必要

8 の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせて行えばよい。 精製は結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、 分取HPLC等 更に、各工程において、反応は通常行われる方法で行えばよく、単雄

PCT/JP02/13059

製造方法1乃至3

(a) R (a) ↓工程 1-6 え_。 (ē) 1. 四日 工程1-4 工程 1-7 NHNH2 3 製造方法 2 工程 2-4 HON (E) 工程 2-3 工程 2-1 製造方法3 工程3-2

PCT/JP02/13059

製造方法 1 : 一般式 (1) の (X、 Y、 Z、 W) が、 (— N H — 、 — N る定義と同じであり、X'はハロゲン原子である) (式中、R¹、R²、R³、R¹、Rf、Rf及び堺Aは前記〔1〕におけ

Ś H-)、 (-NH-、-NH-、-CO-、単結合)、 (-NH-、--CO-, -NH-), (-O-, $-CH_3-$, -CO-, -N

H-) 及び $(-CH_2-、-CH_2-、-CO-、-NH-)$ である化合 NH - (-CO - (-O -)) (-CH - (-CH - (-CO - (-N -)))H-、-NH-、単結合、単結合)、 (-NH-、単結合、単結合、-ONH-) $(-NH-, -NH-, -CO-, -CH_2-)$ (-NNH-、単結合、-CO-)、 (-NH-、-NH-、-CO-、-C NH-), (-N=, =N-, -CO-, -NH-), (-NH-, -

物の製造方法

5

15 式 (2) で表される化合物と一般式 (3) で表される化合物を、アルコ 中で加熱還流することによって、一般式 (4) で表される化合物を得る ール系溶媒(例えば、メタノール、エタノール、インプロパノール等) 文献 (J. Heterocycl. Chem. 11, 423(1974)) と同様の方法で、一般

8 (1958)、Angew. Chem. 86, 237(1974)又は特開平5-140113号公 また、一般式 (4) で装される化合物は、Helv. Chim. Acta 16, 306

報に開示された方法によっても同様に得ることができる。 なお、得られた化合物は単雄することなく、次工程に用いることがで

25 例えば、一般式(5)で表される化合物と酸性触媒との混合物に、一般 と一般式(5)で表される化合物を加熱環流下で反応させることによっ 酸又はメタンスルホン酸等)の存在下、一般式(4)で衰される化合物 て、一般式(6)で妻される化合物を得ることができる。具体的には、 酸性触媒(例えば、硫酸、塩酸、嫩酸、酢酸、プロピオン酸、トシル

PCT/JP02/13059

で表される化合物を一般式: X^1 CH $_2$ COOMeで表されるハロゲノ酢 Oー、W≒−NH−である場合、工程1−2の終了後に、一般式 (6) 式(4)で表される化合物を添加し、加熱撹拌する。 ここで、本発明の化合物が、X=-0-、 $Y=-CH_2-$ 、Z=-C

$$\frac{1}{2}N - \left(\begin{array}{c} A \\ \\ \\ \end{array}\right) = \left(\begin{array}{c} R^{5} \\ \end{array}\right)$$

Ç

酸勝導体と反応させ、メトキシ基を脱保髄し、一般式 (18)

。 分 $Y=-CH_3-$ 、Z=-CO-、W=-NH-である)を得ることがで で衷される化合物と反応させることにより、目的の化合物(X=-0-.

ಠ **デ**ス

殷式(4)で表される佔合物に、一般式(5)で表される化合物(但し、 R³がアルコキシカルポニル諶の場合)を反応させ、一般式 で表される置換基がピリジン環のh位に置換している化合物の場合、

15

で峩される化合物とし、更にこの化合物を酸化することにより、一般式

と同様な反応に付すことにより、目的化合物を得ることができる。 で表される化合物を得、この化合物を後述の製造方法2-2乃至2-

ಠ ·ン、ベンゼン、トルエン、アニソール、アセトニトリル、N, Nージメ 等)と反応させることによって、一般式 (7) で衷される化合物を得る 加熱撹拌する。 ン化リンの反応溶媒の溶液に、一般式(6)で表される化合物を添加し、 ことができる。具体的には、例えば、オキシハロゲン化リン又はハロゲ シ奥化リン等)又はハロゲン化リン(例えば、三塩化リン、五臭化リン れる化合物を、オキシンロゲン化リン(例えば、オキシ塩化リン、オキ トルエン、アニソール等)の存在下又は非存在下、一般式(6)で表さ チルホルムアミド等) 中、ラジカルスカペンジャー (例えば、ペンゼン、 非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサ

5 8 得ることができる。 合物を週元することにより、-X-Y-が $-CH_2-CH_3-$ の化合物を が一CH=CH-である化合物を得ることができる。また、得られた化 リル酸誘導体を反応させる)に付した後、脱保膜反応を行い、更に後記 の製造方法4-1と同様の反応(但し、ジアミン化合物の代わりにアク ―般式(18)で表される化合物と反応させることにより、-X=Y-工程1-3の終了後、得られた一般式 (7)で衷される化合物を後述

工程1-4

ン化合物(例えば、ヒドラジン等)と加熱週流下に反応させることによ メチルスルホキシド等)中、一般式(7)で表される化合物をヒドラジ 極性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、インプロパノール、ジ

25 例えば、ヒドラジン化合物の反応溶媒の溶液に、---般式(7)で扱され り、一般式(8)で表される化合物を得ることができる。具体的には、 る化合物を添加し、加熱模拌する。

非プロトン系溶媒(例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメ

れる化合物を得ることができる。具体的には、例えば、一般式 (9)で 物をアジド化剤 (例えば、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、 水紫化ナトリウム等)と反応させることにより、一般式(10)で表さ リエチルアミン、ヒリジン等)の存在下、一般式(9)で表される化合 タン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等)中、塩基(例えば、ト

S

ŏ れる化合物をヒドラジドに導いた後、ジアソ化することによっても得る 用させることによっても得ることができる。更に、一般式 (9) で表さ ことができ 化合物を酸無水物または酸ハライドに導いた後、これにアジド化剤を作 一般式(10)で表される化合物は、一般式(9)で表される

は、下記A.乃至0.の方法で合成したものを用いることができる。 一般式(9)で表される化合物は、市販品を用いるか、或いは、 例えれ

3 テル誘導体を酸性またはアルカリ性加水分解することにより得ることが A. 一般式 (9) で表される化合物 (カルボン酸誘導体) は、そのエス

8 im. Acta, 79 (1996) 1967記憶の方法に準じて、アルキル安 酸エチル等のエステル系溶媒;または四塩化炭素等の溶媒下、光または 息香酸エステル(安息香酸のフェニル基に任意の間換基を有していても 2,2'-アゾビスイソブチロニトリル触媒存在下、加熱下反応させる。 よい)をNーハロゲノスクシンイミドと、ギ酸メチル、ギ酸エチル、 換基を有していてもよい) が所望の場合には、たとえば、文献 Helv. Ch B.アルコキシアルキル安息香酸(安息香酸のフェニル基に任意の簡

25 得られたハロゲノアルキル安息香酸エステルを、メタノール、tert 熱下反応させる。得られたアルコキシアルキル安息香酸エステルをA スルホキシド等の溶媒下で金属アルコキシド等の求核剤と室温または加 箏のエーテル系溶媒;またはN,Nージメチルホルムアミド、ジメチル ープタノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン

の方法に付すことにより、所鎾のアルコキシアルキル安息香酸を得る

Ç テル系溶媒;またはN, Nージメチルホルムアミド、ジメチルスルホキ シド、トルエン等の溶媒下で、金属アルコキシド等の求核剤と窎温また アリジンー4ーカルボン酸を得ることができる。 は加熱下反応させることにより、所留の2-ハロゲノー6-アルコキシ ール等のアルコール系洛媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエー の場合には、2,6-ジハロゲノビリジン-4-カルボン酸を、メタノ C. 2-ハロゲノー6-アルコキシとリジン-4-カルボン酸が所留

15 8 5 チルスルホキシド、トルエン等の溶媒下、ナトリウムメトキシド、ナト エーテル系溶媒;アセトン等のケトン系溶媒;またはN,Nージメチル ホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下、トリエチ タノール等のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等の テルを得る。このlpha, γ ージケトカルボン酸エステルをメタノール、エ ウ酸等のシュウ酸エステルと反応させ、 α , γ - ジケトカルボン酸エスリウムエトキシド、水素化ナトリウム等の強塩基存在下でジエチルシュ セトン等のケトン系溶媒;またはN,Nージメチルホルムアミド、ジメ ール系裕媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;ア てもよい)を持つメチルケトンを、メタノール、エタノール等のアルコ D. 2-ハロゲノー6-アリールビリジン-4-カルボン酸が所留の 対応するアリール基(アリール基に任意の置換基を有してい

25 ニウムハライド、N,N-ジメチルホルムアミド等の触媒存在下、オキ ン酸を、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、テトラアルキルアンモ ン酸が得られる。2ーヒドロキシー6ーアリールピリジンー4ーカルボ 行うことにより、2ーヒドロキシー6ーアリールピリジンー4ーカルボ 塩酸、硫酸等の強酸で加熱下、脱シアノ化およびエステルの加水分解を -3-シアノ-6-アリールヒリシン-4-カルポン酸エステルを、磁

で、シアノアセトアミドと加熱下反応させる。得られた2-ヒドロギシ

ルアミン、ピベリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下

殿を得ることができる。 五臭化リン、チオニルクロリド等のハロゲン化剤と加熱下反応させるこ シ塩化リン、三塩化リン、五塩化リン、オキシ臭化リン、三臭化リン、 とにより、所留の2ーハロゲノー6ーアリールビリジン-4ーカルボン

- ಠ S チルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等の溶媒下で加熱 ン酸エステルを得る。得られた2-アルキルまたはアリールチアゾール することにより、2ーアルキルまたはアリールチアゾールー4ーカルボ ラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;またはN, Nージメ ポン酸エステルとメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒;テト されていてもよい) を持つチオアミドを、αーケトーβーパロゲノカル の場合には、対応するアルキルまたはアリール基(任意の置換基で置換 · 4ーカルポン酸エステルを A.の方法に付すことにより、所留の 2 -ア 、2-アルキルまたはアリールチアゾールー4-カルポン酸が所望
- 5 **尊の溶媒下、プチルリチウム、金属ナトリウム尊の強塩基で、** フラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒;またはジメチルスルホキシド ルキルまたはアリールチアゾールー4ーカルボン酸を得ることができる。 2ーヒドロチオフェンを、ヘキサン等の炭化水繋系溶媒;テトラヒドロ 2 ーメタルチオフェンを生成させる。これに二酸化炭素を加えることに F、チオフェンー2ーカルボン酸誘導体が所望の場合には、対応する 冷坩下、
- 20 より、所留のチオフェンー2ーカルボン酸誘導体を得ることができる。 ン誘導体に亚塩菜酸ナトリウムを作用させることによっても得ることが り性水溶液下、硝酸銀または弱塩基性水溶液下、 2 ーホルミルチオフェ また、2ーホルミルチオフェン誘導体が入手可能な場合には、アルカ
- 25 弱塩基性水溶液下、亜塩素酸ナトリウムを作用させることによって得る 3 ーホルミルチオフェン誘導体に、アルカリ性水溶液下、硝酸銀または G. チオフェンー3ーカルボン酸誘導体が所留の場合には、対応する

2ーハロゲノチオフェンー4ーカルボン酸誘導体が所留の場合に

79

'CT/JP02/13059

得ることができる。 ことにより、所望の2ーハロゲノチオフェンー4ーカルボン酸誘導体を たはそのエステルを得る。エステルを用いた場合には、A.の方法に付す を作用させることにより、2ーハロゲノチオフェンー4ーカルボン酸ま ルに、スルフリルクロリド、過臭化水素ピリジニウム等のハロゲン化剤 は、対応する2ーヒドロチオフェンー4ーカルポン酸またはそのエステ

Ç

の反応条件を用い、二酸化炭素の代わりにN,N-ジメチルホルムアミ の方法で得られた 2ーハロゲノチオフェンー 4ーカルボン酸誘導体にF ドを使用すれば得ることができる I.2ーホルミルチオフェンー4ーカルボン酸が所留の場合には、H.

õ

カルポン酸エステル誘導体を A.の方法に付すことにより得ることがで させて、得られた2- (ジフルオロメチル) デオフェンー 4 または5-が所望の場合には、対応する2ーホルミルチオフェンー4または5ーカ ルポン酸エステル誘導体に、ジエチルアミノ硫質トリフルオリドを作用 J. 2-(ジフルオロメチル)チオフェンー4または5ーカルボン酸

5

剤の存在下、加熱下、N, Nージメチルホルムアミドを作用させ、2, 対応する2,5ージ徴換チオフェンに、オキシ塩化リン等のパロゲン化 K. 2,5-ジ環換チオフェン-3-カルボン酸が所留の場合には、

20 5-ジ膛換チオフェン-3-カルボン酸を得ることができる。 ー3ーホルミルチオフェンをG.の方法に付すことにより、所望の2, 5ージ置換-3-ホルミルチオフェンを得る。得られた2,5-ジ置換

過臭化水霖ピリジニウム等を作用させる方法などを用いる)、4-ハロ N-クロロスクシンイミド、N-プロモスクシンイミド、塩霖ガス又は いる)、次いで、4位をBr等のハロゲン原子でハロゲン化し (例えば、 酸カリウム等の塩基の存在下でヨウ化メチルと反応させる方法などを用 ル基をエステル化してメチル基などのアルキル基で保護し(例えば、炭 場合には、対応の5-メチルチオフェンー2-カルボン酸のカルポキシ 5ーメチルー4ーフェニルチオフェンー2ーカルポン酸が所留の

5 S フェンー 2 ーカルボン酸アルキルをA.の方法に付すことにより、所望 の5ーメチルー4ーフェニルチオフェンー2ーカルボン酸を得ることが てもよい) と反応させて、5-メチル-4-フェニル-チオフェン-2 キルをフェニルホウ酸(このフェニル基は任敵の置換基で関換されてい 在下、得られた4ーハロー5ーメチルチオフェンー2ーカルポン酸アル ウム触媒を用いて、フッ化セシウム、K₃PO₄又は炭酸ナトリウムの存 Nージメチルホルムアミドなどおよびそれらの涸合溶媒中、テトラキス メトキシエタン(DME)、トルエン、メタノール、エタノール、N, ーカルボン酸アルキルを得る。得られた5-メチル-4-フェニルチオ トリフェニルホスフィンバラジウム $(Pd(PPh_3)_4)$ などのバラジ 5ーメチルチオフェンー 2ーカルボン酸アルキルを得る。続いて、ジ

15 フェンー 2 ーアルデヒドをフェニルホウ酸(このフェニル基は任意の置 チルホルムアミドなどおよびそれらの混合溶媒中、テトラキストリフェ 換勘で置換されていてもよい)と反応させて、4ーフェニルチオフェン ニルホスフィンパラジウム、炭酸ナトリウムの存在下、4ープロモチオ 場合には、DME、トルエン、メタノール、エタノール、N,N-シメ M. 5 - クロロー 4 - フェニルチオフェン - 2 - カルボン酸が所望の 2-アルデヒドを得る。得られた4-フェニルチオフェンー2-アル

25 8 媒中、リン酸二水素ナトリウムの存在下で過酸化水素水又は硫酸アミド デヒドを酸化して(例えば、アセトニトリルー水又はジオキサンー水浴 4 一フェニルチオフェンー 2 一カルボン酸を得る。L.に記憶の方法と を添加し、亜塩素酸ナトリウムを添加する方法などの酸化反応を用いる)、 カルポキシル基をアルキル基で保護する。得られた4ーフェニ

を得る。例えば、上記し、に記職のように加水分解して、目的の5-ク Nークロロスクシンイミド、チオニルクロリド又は塩素ガス等を添加) アセトニトリル、四塩化炭素又はベンゼン中、氷冷下で塩化スルフリル、 ルチオフェンー2ーカルポン酸アルキルの5位に塩繋を導入 (例えば して、5 ークロロー 4 ーフェニルチオフェンー2 ーカルポン酸アルキル

> ル基は、任意の配換基で置換されていてもよい)。 フェンー2ーカルポン酸を得ることができる(チオフェン4位のアリー ロロー 4 ーフェニルチオフェンー 2 ーカルボン酸を得ることができる。 およびM.に記載の方法と同様にして、4ーアリールチオ

- 5 5 Ś ジンー4ーイル) 安息香酸アルキルをA. の方法に付すことにより3-リジンー4ーイル)安息香酸アルキルを得る。 3ークロロー5ー (ビリ ロランー2ーイル) ヒリジンと反応させることで3ークロロー5ー (ヒ いて、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチルー1, 3, 2-ジオキサボ 酸三カリウム又はフッ化セシウム等の存在下、塩化パラジウムピスジフ ラート化する。トリフラート化物を例えば、1,4ージオキサン、ジメ トリフルオロメタンスルホン酸を添加することで5位の水酸基をトリフ キル保護基のみを脱保護し、その後、ピリジン等の塩基の存在下に無水 にアルキル基等の保護基を導入する。三央化ホウ素を用いて5位のアル して3-クロロー5-メトキシ安息香酸とし、次いで、カルポキシル基 は、例えば、3,5-ジクロロ安息香酸をナトリウムメトキシドで処理 ェニルホスフィノフェロセン塩化メチレン錯体等のパラジウム触媒を用 トキシエタン、ジメチルホルムアミド又はトルエンなどの溶媒中、リン クロロー5ー(ビリジンー4ーイル)安息香酸を得ることができる。 N. 3-クロロー5- (ピリジンー4-イル) 安息香酸が所留の場合
- 8 のアルコール系溶媒;テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系 裕媒;アセトン等のケトン系溶媒;またはN,Nージメチルホルムアミ ド、ジメチルスルホキシド等の溶媒下、トリエチルアミン、ピベリジン、 対応するピラゾールー3ーカルボン酸エステルを、メタノール等 1または2-アルキルピラソール-3-カルボン酸が所留の場合
- 25 精製した後、それぞれA.の方法に付すことにより、所望の1または2-ロゲン化アルキルと室温または加熱下反応させることにより、1-アル 炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基存在下で、ヨウ化メチル等のハ 3 一カルボン酸エステルとの混合物で得られる。得られた混合物を分類 キルヒラゾールー 3 -カルボン酸エステルと 2 -アルキルピラゾール-

アルキルピラゾールー 3 ーカルポン酸を得ることができる

野で周知の技術と組み合わせることによって、一般式 (9) で表される ならば、A.及至O.に記載の方法を参照または改変し、また、当該分 するための単なる例示であり、これらに限定されない。従って、当業者 A. 及至〇. に記載の方法は、一般式(9)で表される化合物を調製

様々な化合物を調製することができることを理解する。

ることができる。具体的には、例えば、一般式 (10) で表される化合 により、クルチウス転位が生じ、一般式 (11) で表される化合物を得 トルエン等)中、一般式(10)で表される化合物を加熱撹拌すること 非プロトン性溶媒(例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ベンゼン、

ō

を作用させることによっても得ることができる。 **装される化合物に、ホスゲン誘導体(例えば、ホスゲン、ジホスゲン等)** ―殷式(11)で装される化合物は、後述の―殷式(18)で

物の反応溶媒の溶液を加熱撹拌する。

5

に用いることができる。 なお、一般式 (11) で表される化合物は単雌することなく、次工程

工程1-7

25 8 で表される化合物の反応溶媒の溶液を添加して、撹拌する。 えば、一般式(11)で表される化合物の反応溶媒の溶液に一般式(8) 殷式(1-1)で衷される化合物を得ることができる。具体的には、例 で衷される化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一 ルホルムアミド等)中、一般式(8)で表される化合物を一般式(1 1) ージオキサン、ペンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメヲ 非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン(THF)、1,4

下のような製造方法で製造することができる 一般式(1-1)で衰される化合物とWが異なる化合物は、以

物は、非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、 1, 4 ージオ Wが単結合であり、かつ環Aがヒリジル基である一般式(1)の化合

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

される化合物(但し、環Aはビリジル基である)と反応させることによ ムアミド等)中、一般式(8)で表される化合物を一般式(10)で表 キサン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N, Nージメチルホル り得ることができる。

ロロホルム、N, Nージメチルホルムアミド等)中、塩基(例えば、ビ リジン、トリエチルアミン等)の存在下、一般式(8)で表される化合 物は、非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、ク Wが単結合であり、かつ環Aがフェニル甚である一般式 (1) の化合

ಠ

5 索化ナトリウム、水栗化リチウム、ナトリウムメチラート等)の存在下、 テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、ベンゼン、トルエン、メタ で表される化合物と反応させることにより得ることができる 一般式(8)で表される化合物を、一般式 ノール等)中、塩뵲(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水 Wが一CONH一である一般式(1)の化合物は、反応溶媒(例えば、

で装される化合物と反応させることにより得ることができる。 Wが一CH₂一である一般式(1)の化合物は、一般式

20

を、Wが-0-である―般式(1)の化合物は、一般式

VO 03/051876



ることができる。 一般式 (8) で表される化合物とそれぞれ反応させることにより得

の高いヘテロアリールハライド(例えば、 2ーハロゲノベンズイミダン ある一般式 (1)の化合物は、一般式 (8)で表される化合物を反応性 一ル等)と反応させることにより得ることができる。 また、一X一Yーが一NH-NH-であり、かつ乙及びWが単結合で

勘(例えば、ピリジン、水酸化ナトリウム等)の存在下、一般式(1-1) で扱される化合物に酸化剤(例えば、Nープロモスクシンイミド、 ·NHーである一般式(1)の化合物は、非水溶媒又は含水溶媒中、塩 その他に、-X=Y-が-N=N-であり、かつ-Z-W-が-CO

奥索等)を作用させることにより得ることができる。

ಠ

物(8)と反応させることにより、化合物(1-1)を得ることができ 得られる。一般式 (19) で表される化合物またはその等価体を、化合 **繋化ナトリウム等の強塩基を作用させた後、トリホスゲンでクロロホル** がてきる。例えば、アミノジクロロビリミジンに、ブチルリチウム、水 ミル化を行うことにより、一般式 (19)で扱される化合物の等価体が で扱される化合物およびその尊価体を用いても、工程1-7を行うこと また、一般式(11)で衰される化合物の代わりに、一般式(19)

5

 $-NH-, -CO-, -NH-), (-CH_2-, -O-, -CO-,$ 一) である化合物の製造方法 -NH-) 及び (-CH=、=N-、-O-、-CO-又は-CONH 製造方法 2 : 一般式 (1)の (X、Y、2、W)が、 (-CH₂-、 20

25

ン、ジェチルエーテル、ヘキサン等)中、強塩基(例えば、nープチル 非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1, 4ージオキサ

> ა 化することにより、一般式 (12)で衰される化合物を得ることができ はアルカリ金属 (例えば、金属リチウム等) の存在下、ホルミル化剤 (例 溶液に、強塩基又はアルカリ金属を添加した後、ホルミル化剤を添加し、 チレンテトラミン等)により一般式(7)で表される化合物をホルミル えば、N,Nージメチルホルムアミド、ホルミルピベリジン、ヘキサメ リチウム、tert-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム等) る。具体的には、例えば、一般式 (7) で表される化合物の反応溶媒の

5 元剤 (例えば、水霖化ホウ霖ナトリウム等) で還元後、これを一般式 (1 -0-、2が-C0-、Wが-NH-である一般式 (1) の化合物を得 ることができる。 1) で表される化合物と反応させることにより、Xが一CH2-、Yが 工程2-1の終了後、得られた一般式(12)で表される化合物を還

工程2-2

- 20 15 等)と反応させることにより、一般式 (13)で表される化合物を得る 塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸 ことができる。具体的には、例えば、一般式 (12)で衰される化合物 物をヒドロキシルアミン類化合物(例えば、ヒドロキシルアミン塩酸塩 化ナトリウム、ヒリジン等)の存在下、一般式(12)で表される化合 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン等)又はその水との混合溶媒中、 極性溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、インプロパノール、1,
- の存在下、得られた一般式(13)で表される化合物を、アシルハライ と塩基との反応溶媒の溶液を撹拌する。 **工程2-2の終了後、塩盐 (例えば、ヒリジン、トリエチルアミン等)**
- 25 ある化合物を得ることができる ド又は一般式(11)で表される化合物と反応させることにより、Xが -CH=、Yが=N-、Zが-O-、Wが-CO-又は-CONH-で

一般式(13)で表される化合物を常法で選元することにより、一般

式(14)で表される化合物を得ることができる。還元方法としては種々挙げられ、例えば、(1)酸溶媒(例えば、酢酸等)中、還元剤(例えば、亜鉛、鉄等)により;(2)アルコール性溶媒(例えば、メタノール、エタノール等)中、金属ナトリウム、酸化白金等により;(3)アルコール性溶媒中、クロロホルムの存在下、酸化白金等により、還元する方法が挙げられる。具体的には、例えば、一般式(13)で表される化合物と還元剤を、酸溶媒に感過させて撹拌する。

S

工程 2 一 4

工程1-7と同様にして、一般式(14)で表される化合物と一般式10 (11)で表される化合物を反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-2)で表される化合物を得ることができる。 製造方法3:一般式(1)のXが-O-、Yが-NH-、Zが-CO-、Zが-NH-である化合物の製造方法

15 極性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド等)中、強塩基(例えば、tert-ブトキシカリウム、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化リチウム、水酸化リチウム等)の存在下、一般式(7)で表される化合物をN保護ヒドロキシア・セチミデート等)と反応させることにより、一般式(15)で表される化合物を得ることができる。具体的には、例えば、N保護ヒドロキシア・

25 工程3-2

れる化合物を添加して携押する。

ミン化合物の反応溶媒の溶液に、強塩基を添加後、一般式 (7) で表さ

極性溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等) 又はその水との混合溶媒中、酸 (例えば、塩酸、硫酸、リン酸等) を用いて、一般式 (15) で妻される化合物を加水分解することにより、一般式 (16) で妻される化合物を得ることができる。具体的には、例え

ば、一般式 (15) で表される化合物の反応溶媒の溶液に、酸を添加して撹拌する。

工程 3 - 3

工程1-7と同様にして、一般式(16)で表される化合物と一般式(11)で表される化合物を反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-3)で表される化合物を得ることができる。

Ç

工程 7-1

越、置換されていてもよいアラルキルオキシカルポニル基又は置換され ていてもよいアリールオキシカルポニル基であり、R11 はC1-8のア り、Phはフェニル基であり、 R^{13} は C_{2-6} のアルコキシカルポニル (式中、R¹、R³、R³、R¹、Rf、Rf、A及びX¹は前記と同じであ

Ç

いアリールオキシカルポニル基である) れていてもよいアラルキルオキシカルボニル基又は置換されていてもよ ルキル基又はヘテロアリールC,_。アルキル基であり、R・・゙・は囮換さ

2が一CH₂−又は単結合;Wが一NH−である化合物の製造方法 製造方法4:一般式(1)のXが-NH-;Yが-CH₂-又は単結合;

工程4-1

ಠ フェニルフォスフィノ) -1, 1'-ビナフチル等の配位子との混合触 ラジン、メチレンジアミン、エチレンジアミン等)と反応させることに 性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、ペンゼン、 在下、一般式 (7) で表される化合物をジアミン化合物 (例えば、ヒド 媒及び過剰の強塩基(例えば、tert-プトキシナトリウム等)の存 より、一般式(17)で衷される化合物を得ることができる。 トルエン、ジメトキシエタン等) 中、パラジウム金鳳と2,2-ピス (ジ 文献 (J. Org. Chem. 61, 7240(1996)) と同様の方法で、非プロトン

工程 4 - 2

5

工程 6-1

般式(18)で表される化合物と反応させることにより、目的化合物の 製造方法5:一般式(1)のXが-CH₂-、Yが-NH-、Zが-C 一つである一般式(1-4)で衷される化合物を得ることができる。 一般式(17)で表される化合物を、工程4-1と同様の方法で、一

8 化合物の製造方法 O-、Wが-NR'''- (ここで、R'' は前記と同義である) である

25 ミド等)中、一般式(14)で衰される化合物を、文献(Synth. Commu ン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムア 非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサ

- 5) で表される化合物を得ることができる。 化合物と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式 (1-26,331(1996)) と同様の方法で得られた一般式 (19) で表される
- 尚、この反応においては、一般式 (19) で表される化合物の代わり

PCT/JP02/13059

例えば、一般式(22)

(ここで、 R ' ' ' は前記と同義である)で衷されるカルポニルハライド等価体を用いることもできる。

製造方法 6:- 配式(1)のXが- CH_2- 、Yが- N(R^{12}))-(ここで、 R^{12} は前記と同様である)、Zが- CO-、Wが- N H-である化合物の製造方法

工程6-1

5

非プロトン性溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、1,4ージオキサン、ベンゼン、トルエン等)中、一般式(1-2)で表される化合物を塩結(例えば、nープチルリチウム、secープチルリチウム、tertープチルリチウム等)と反応させた後、これを一般式(20)で表されるアシル化剤と反応させることにより、目的化合物の一つである一般式(1-6)で表される化合物を得ることができる。

非プロトン性溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサ20 ン、ペンゼン、トルエン等)中、一般式 (1-2)で表される化合物を強塩器(例えば、リチウムテトラメチルジシラジド等)と反応させた後、これを一般式 (21)で表されるアシル化剤と反応させることにより、一般式 (1-7) および (1-7) で表される化合物を得ることができる。

31070

以下、参考例および実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。また、表中、「単」とは単結合、「Me」とはメチル基、「Et」とはエチル基、「nーPr5の」とはnープロピル基、「iーPr0」とはイソプロピル基、「nーBu t」とはnープチル基、「tBu」及び「t-Bu J とはイソプチル基、「tBu」及び「t-Bu t」とはイソプチル基、「tBu」及び「t-Bu t」とはイソプチル基、「tBu」及び「t-Bu t」とはイソプチル基、「nーPen」とはnーペンチル基、「nーHep」とはイソペンチル基、「nーHex」とはnーペキシル基、「nーHep」とはnーペプチル基、「nーHep」とはnーペプチル基、「nーHep」と

一般製造法

フェニル甚、「Ac」とはアセチル基、「Bn」とはベンジル基を怠味

(工程1-1から工程1-4:1H-6-ヒドラジノー4-イソプロ15 ビルー1,3-ジメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン(8)の合成)工程1-1:a)5-アミノー1,3-ジメチルビラソール(4)

βーアミノクロトノニトリル(2)(253.28g)及びメチルヒドラジン(3)(142.10g)をイソプロパノール(0.9L)に溶解し、この溶液を4時間窒素気流下で穏やかに加熱湿流した。反応溶

20 液を濃縮し、さらにトルエンでイソプロパノールを共沸し、粗精製物(310g)を得た。これにトルエン(1L)を加え、加熱溶解した後、活性炭(31.1g)で処理することにより、5ーアミノー1,3ージメチルビラゾール(4)(268.74g)を淡褐色結晶として得た。この結晶をさらに類製することなく、次の反応に用いた。

25 工程1-2:b) 1H-6-ヒドロキシー4-インプロビルー1,3 -ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジン(6)

エチル イソプチリルアセテート(5)(382.50g)のプロビオン酸(362mL)溶液に、実施例1のa)で得られた5ーアミノー1,3-ジメチルビラゾール(4)(268.74g)を溶解し、23

3ージメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリシン(6)(91.36g) 圧乾燥することにより、1 H - 6 -ヒドロキシ- 4 -イソプロヒル- 1 , 熟遺流した。徐冷後、析出した結晶を適取し、酢酸エチルで洗浄し、減 時間加熱還流した。放冷後、酢酸エチル(1.3 L)を加え、1時間加

S

メチルビラソロ[3,4-b]ヒリジン(7)

ಠ させた。有機層を1N炭酸カリウム及び飽和食塩水で洗浄後、硫酸マケ 00mL)を加え、氷冷下、水を添加して過剰のオキシ臭化リンを反応 を溶解し、130℃の油浴下で、3時間提拌した。放冷後、トルエン(4

15 18.66g)をオイルとして得た。この粗霜製物を精製することなく、

25 8 で減圧乾燥することにより、1H-6-ヒドラジノー4-イソプロヒル 粗精製物を遊取した。これを50%エタノール水溶液で洗浄後、60°C プロビルー1, 3ージメチルヒラソロ[3,4-b]ビリジン(8)の 66g)を溶解し、110°Cの油浴下で、23時間加熱攪拌した。放冷 ジメチルピラソロ [3, 4-b] ヒリシン (7) の粗精製物 (118. 後、氷裕下で4時間攪拌し、析出した1H-6-ヒドラジノー4-イソ 例1のc)で得られた1H-6-プロモー4-イソプロヒル-1,3-

プロビルー1,3-ジメチルビラソロ[3,4-6]ビリジン(7)(1 ージメチルヒラゾロ [3, 4ーb] ヒリジン (8) 次の反応に用いた。 ネシウムで乾燥し、濃縮することにより、1H-6-プロモー4-イン 3ージメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン(6)(48.67g) 姉例1のb)で得られた1H-6-ヒドロキシ-4-インプロピル-1, を白色結晶として得た。 ヒドラジン (113mL) のエタノール (230mL) 溶液に、 オキシ奥化リン (100g) のアニソール (250mL) 溶液に、 実 **工程1-4:d) 1H-6-ヒドラジノ-4-イソプロピル-1,3 工程1-3:c)1H-6-プロモー4-イソプロヒル-1,3-シ**

8)を白色結晶として得た。 1,3-ジメチルビラソロ[3,4-b]ビリシン(8)(39.4

> ノー1,3,4ートリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジン(8)も 上記の工程1-1から工程1-4と同様にして、1H-6-ヒドラジ

実施例 1

合成することができる。

S (実施例1-1)

4 - フルオロフェニル) チアゾールー 4 - イル] 尿索 4~b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-クロロ-N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3,

- 3ークロロー4ーフルオロ安息香酸アミド
- ಠ 塩化チオニルを共沸除去し、3ークロロー4ーフルオロ安息香酸クロリ 被を終夜加熱還流し、室温まで冷却後濃縮した。さらにトルエンを加え 0 m L) 溶液に氷浴中で塩化チオニル (40.8g) を加えた。反応溶 ドの粗生成物を得た。これを辯製することなくアセトン(300mL) 3-クロロー4-フルオロ安息香酸 (50.0g) のトルエン (3
- 5 化合物 (36.0g)を得た。 反応裕液を繊縮後、水を加え、析出した結晶を遮取することにより表題 に溶解し、酢酸アンモニウム(46.3g)を加え室温で終夜境拌した。
- b) 3-クロロー4-フルオロチオ安息香酸アミド

実施例1のa) で得られた3-クロロー4-フルオロ安息香酸アミド

- 8 却し、飽和炭酸水索ナトリウム水溶液 (500mL)を加え終夜攪拌し 薬(5 1.0g)を加えた。反応溶液を2時間加熱週流後、室温まで冷 洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮することにより、 た。反応液に酢酸エチルを加えて抽出し、さらに有機層を飽和食塩水で (36.0g) のテトラヒドロフラン (300mL) 溶液にローソン試
- 25 次の反応に用いた 表題化合物の粗生成物を得た (48.9g)。これを精製することなく

c) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-

実施例1のb)で得られた3-クロロー4-フルオロチオ安息香酸ア

カラムクロマトグラフィー掃製することにより、表題化合物(49. 7 娘させた。有機層を濃縮後、酢酸エチルーnーヘキサン系でシリカゲル 加え、有機層を1N塩酸、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾 ミドとプロモ アルビン酸エチル (60.7g) のエタノール (300m L)溶液を終夜加熱週流した。反応溶液を濃縮後、ジエチルエーテルを

g) を得た。 d) 2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4S

チアソールー4ーカルポン酸エチル (49.7g)、4N水酸化リチウ **ゼラポン顋** 実施例1のc)で得られた2ー(3ークロロー4ーフルオロフェニル)

5 6 N 塩酸を加え溶液を酸性とした。析出した結晶を適収することにより ン(100mL)の混合溶液を室温で終夜损搾した。反応溶液を濃縮後 ム溶液 (10·0 m L)、メタノール (100 m L)、テトラヒドロフラ 設照化合物 (40.6g)を得た。

5 **カルボニルアシド** 2- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) チアゾール-4-

チアソールー4ーカルボン酸(7.4g)とトリエチルアミン(4.9 mL)とのテトラヒドロフラン(50mL)溶液に超温でジフェニルホ 契施例1のd)で得られた2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)

8 ルを加え、有機層を飽和炭酸水鞣ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄 スホリルアジド (6.7mL)を加えた。 窟温で終夜攪拌後、酢酸エチ 化合物の粗生成結晶を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。 した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することにより表題

ロロー4ーフルオロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 [3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ーク N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ

25

30°Cで1時間加熱湿流させた。反応溶液を放冷後、反応液を1H-6 チアソールー 4 ーカルポニルアジドのトルエン (1 0 0 m L)浴液を 1 実施例1のθ)で得られた2ー(3ークロロー4ーフルオロフェニル)

> イソプロビルー1, 3ージメチルビラソロ [3, 4ーb] ビリジンー6 に加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮してN- [(1 H - 4 -— b] ヒリジン (6.3g) のテトラヒドロフラン (200mL) 溶液 ヒドラシノー4ーイソプロビルー1,3ージメチルビラソロ[3,4

合物 (16.1g)を白色結晶として得た。 0mL)に隠濁させ、1時間加熱還流して精製することにより、表題化 チアゾールー4ーイル]尿紫の粗生成結晶を得た。これを酢酸エチル(3 ーイル) アミノ] -N' - [2 - (3 - クロロー 4 - フルオロフェニル)

m. p. 185-186°C

ಠ (実施例1-2)

ジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(5ーメチルー4ーフェニルチオフ ェンー2ーイル) 尿紫 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリ

5 ーメチルチオフェンー2 ーカルボン酸メチル

5 チルエーテルを加え抽出した。さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄し た後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ激縮することにより表図化合物(4) ルムアミド (50mL) 溶液を室温で終夜機搾した。 反応液に水とジエ (2.8mL)および炭酸カリウム(6.2g)のN,Nージメチルホ 5 - メチルチオフェンー2 - カルボン酸(4.3g)、よう化メチル

8 4 目)を得た。

却後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。さらに有機層を水、飽 酸メチル(2.6g)と過臭化水熬ビリジニウム(5.8g)との酢酸 (20mL)溶液を50°Cで48時間攪拌した。反応溶液を窒温まで冷 実施例1-2のa)で得られた5-メチルチオフェン-2-カルボン 4ープロモー5ーメチルチオフェンー2ーカルボン酸メチル

25 ムで乾燥し濃縮することにより標題化合物 (2.9g)を得た。 和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウ

実施例1-2のb) で得られた4-プロモー5-メチルチオフェンー c) 5-メチルー4-フェニルチオフェン-2-カルポン酸メチル

燥させ濃縮した。得られてきた油状物を酢酸エチルーnーヘキサン系溶 流させた後、室温まで冷却し、水とジエチルエーテルを加え抽出した。 Nージメチルホルムアミド (30mL)溶液に、アルゴン雰囲気下で 2 標題化合物 (26mg)を得た。 媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより. さらに有機窟を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾 N炭酸ナトリウム水溶液 (10mL)を加えた。反応溶液を終夜加熱過 よびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(250mg)のN, 2ーカルポン酸メチル(1.0g)、フェニルホウ酸(573mg)お

- ō 0 m L) 、メタノール (2.0 m L) およびテトラヒドロフラン (2. 0mL)の混合溶液を室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮後、6N塩 ー2ーカルボン酸メチル (26 mg)、4N水酸化リチウム溶液 (1. 実施例 1 ー 2 の c) で得られた 5 ーメチルー 4 ーフェニルチオフェン 5 ーメチルー 4 ーフェニルチオフェンー 2 ーカルポン酸
- 5 合物 (23mg)を白色結晶として得た。 酸を加え溶液を酸性とし、析出した結晶を適取することにより、標題化
- 2-カルボン酸 (23mg) とトリエチルアミン (0.02mL) と 契焔例1-2のd)で得られた5-メチル-4-フェニルチオフェン 5ーメチルー4ーフェニルチオフェンー2ーカルポニルアジド
- 20 の酢酸エチル (1.0mL)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、標題化合物の粗生成結晶を得た これを精製せずに次の反応に用いた。 機層を飽和炭酸水霖ナトリウム水溶液、 (0.03mL)を加えた。室温で終夜攪拌後、酢酸エチルを加え、有 飽和食塩水で洗浄した。有機層
- **丼レぉソー2ームラ) 医紫** ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - (5-メチルー4-フェニルチ 2ーカルポニルアジドのトルエン (1.0mL) 溶液を130°Cで1 実施例 1 ー 2 の e)で得られた 5 ーメチルー 4 ーフェニルチオフェン Nー[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラソロ[3, 4ーb]

25

H-1, 3, 4-トリメチルビラソロ[3, 4-b]ビリジンー6-イ 時間加熱環流させた。反応溶液を放冷後、そのトルエン溶液の半費(0 させ、1時間加熱湿流して精製することにより、標題化合物 (8.7 m ル)尿素の粗生成結晶を得た。これを酢酸エチル(1.0mi)に懸濁 μ) アミノ] -N' - (5-メチルー4-フェニルチオフェンー2-イ液に加え、室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮することによりNI[(1 4ーb] ヒリジン $5 \, \text{mL}$)を $1 \, \text{H} - 6 - \text{E}$ ドラジノー1, 3, 4 - Fリメチルピラゾロ[3, (22mg) のテトラヒドロフラン (1.0mL) 洛

ಠ m. p. 228-232°C

g)を白色結晶として得た。

(実施例1-3)

ジンー6ーイル) アミノ] -N' - (5-クロロ-4-フェニルチオフェンー2ーイル) 尿紫 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリ

15 4ーフェニルチオフェンー2ーアルデヒド

ウ酸 (8.1g) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム アルゴン雰囲気下で2N炭酸ナトリウム水溶液(75mL)を加えた。 (3.5g)のN、Nージメチルホルムアミド(100mL)溶液に、 4ープロモチオフェンー2ーアルデヒド (11.4g)、フェニルホ

- 8 無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮することにより標題化合物の粗生成 テルを加えて抽出した。 反応溶液を終夜加熱週流させた後、室温まで冷却し、水とジエチルエー 物を得た(11.3g)。これを精製せずに次の反応に用いた。 さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、
- b) 4ーフェニルチオフェンー2ーカルボン酸
- 25 ヒド (11.3g) 、リン酸二水紫ナトリウム (2.7g) のアセトニ の水溶液(30mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を1N水酢 トリル (60mL)、水 (30mL)の混合溶液に室温で過酸化水繋水 (7.5mL)を加え、氷冷後、更に亜塩素酸ナトリウム(8. 実施例 1 — 3 の a)で得られた 4 — フェニルチオフェンー 2 — アルデ

化ナトリウム溶液で塩基性にし、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を6 N塩酸で酸性とし、析出した結晶を適取することにより、標題化合物(10・3g)を得た。

-) 4ーフェニルチオフェンー2ーカルポン酸メチル
- 5 実施例1-3のb)で得られた4-フェニルチオフェンー2-カルボン酸(6.1g)、よう化メチル(2.8mL)および炭酸カリウム(6.2g)のN、N-ジメチルホルムアミド(50mL)治液を超過で終夜投拝した。反応液に水とジェチルエーテルを加えて抽出した。さらに有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮することによる場合である。
- 10 ことにより標題化合物を得た (6.5g)。これを精製することなく次の反応に用いた。
- d) 5-クロロー4-フェニルチオフェン-2-カルボン酸メチル・ 実施例1-3のc)で得られた4-フェニルチオフェン-2-カルボーン酸メチルのアセトニトリル(30mL)溶液に米冷下で塩化スルフリ
- 15 ル (3.7 m L)を加え、窒温で2時間競拌後、10% チオ流酸ナトリウム水溶液 (200 m L)を加え、さらに1時間選拌した。反応液にジェチルエーテルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ濃粕することにより5ークロロー4ーフェニルチオフェンー2ーカルボン酸メチルの粗生成物を得た。これを酢
- 20 酸エチルーnーヘキサン系でシリカゲルカラムクロマトグラフィー箱製することにより、標題化合物(6.3g)を得た。
- e) 5ークロロー4ーフェニルチオフェンー2ーカルポン酸
- 実施例 1 3 の d)で得られた 5 クロロー 4 フェニルチオフェンー 2 カルボン酸メチル(6 .3 g)、 4 N 水酸化リチウム溶液(2 5 ·
- 25 mL)、メタノール(50mL)およびテトラヒドロフラン(50mL)の混合溶液を室温で終夜攪拌した。反応溶液を濃縮後、6N塩酸を加え浴液を酸性とし、析出した結晶を適取することにより、標題化合物(5.2g)を白色結晶として得た。
- f) 5-クロロー4-フェニルチオフェンー2-カルポニルアジド

実施例1-3のe)で得られた5-クロロ-4-フェニルチオフェンー2-カルボン酸(1.2g)とトリエチルアミン(0.84mL)との酢酸エチル(10mL)溶液に室温でジフェニルホスホリルアジド(1.2mL)を加え、室温で終夜境拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、14mm+でかほ燃ナルド・有機

- 5 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機 層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮することにより、標題化合物の粗 生成結晶を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。 g) N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]
- ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-(5-クロロ-4-フェニルチ 10 オフェンー2-イル)尿媒

実施例1-3のf)で得られた5-クロロー4-フェニルチオフェンー2-カルボニルアジドのトルエン(10mL)溶液を130°Cで1時間加熱湿流させた。反応液を放冷して、その半量(5mL)を1H-6-ヒドラジノー1、3、4-トリメチルビラソロ[3、4-b]ビリジ

- として得た。

m. p. 232-234°C

(実施例1-4)

- Nー[(1Hー4ーインプロビルー1,3ージメチルビラゾロ[3,54-b]ビリジンー6ーイル)アミノーN'ー[2ークロロー6ー(3
- 25 4-b] ビリジンー6-イル) アミノ-N^-[2-クロロ-o!-クロロ-4-フルオロフェニル) ビリジン-4-イル] 涙繋
- a) 4-(3-200-4-2) ルオロフェニル) -2 , 4-2 オキソ酪酸エチル
- 3 クロロー4-フルオロアセトフェノン(200g)のテトラヒド

室温で終夜攪拌した。反応液を強縮した後、酢酸エチル (11)を加え、 ロフラン (2L) 溶液に、氷冷下、20% ナトリウムエトキシドーエタ 硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮することにより、標題化合物の粗生成物(2 ルで抽出した後、1N塩酸、水及び飽和食塩水で洗浄した。これを無水 3 N 塩酸 (1 L)を氷冷下液下した。析出した固体を過去し、酢酸エラ ノール溶液 (544mL) とシュウ酸ジエチル (172mL)を滴下し、 4 g) を得た。

Ç

- ヒドロキシアリジンー4ーカルボン酸エチル 6- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) -3-シアノ-2
- ō mL)を加え、100°Cの油浴下で終夜加熱攪拌した。放冷後、析出 L) 溶液に2-シアノアセトアミド(82.8g)とピベリジン(34 ニル) ー 2 , 4-ジオキン酪酸エチル(2 6 8 . 4g) のエタノール(1 た標題化合物 (148.1g)を適取した。 実施例1-4のa)で得られた4- (3-クロロ-4-フルオロフェ
- 5 アンジソー4ーカラボン酸 6 | (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ー2ーヒドロキシ

ニル) -3-シアノ-2-ヒドロキシビリジン-4-カルボン酸エチル (38.6g)を18 N硫酸 (11)に加え、135℃の油浴下で52 **寒瓶例1-4のb)で得られた6-(3-クロロー4-フルオロフ**

8 時間加熱攪拌した。放冷後、セライト濾過し、過液を冷水 (21) に注 ぎ込んだ。折出した固体を趙収し、水洗した後、50°Cで減圧乾燥する ことにより標題化合物 (29.7g)を得た。

2ークロロー6ー (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリ

25 m L) に加え、115°Cの油浴下で終夜加熱攪拌した。放冷後、反応液 **ニル)-2-ヒドロキシヒリジン-4 -カルボン酸(29.7g)と塩** を氷水中に注ぎ、析出した固体を適取した。適取した固体をテトラヒド 化テトラメチルアンモニウム(12.2g)をオキシ塩化リン(207 契施例1-4のc) で得られた6- (3-クロロ-4-フルオロフェ

ツソー4ーセラギソ殿

ロフラン (500mL) に溶解し、4N水酸化リチウム溶液 (60mL) ることにより、標題化合物 (28.1g)を得た。 酸エチルとテトラヒドロフランとメタノールに溶解し、活性炭で処理す 2 N塩酸を加え酸性にし、析出した固体を適取した。この粗生成物を酢 と水 (40 m L)を加え、室温で終夜提拌した。反応液を濃縮した後、

S е) 2ークロロー6ー(3ークロロー4ーフルオロフェニル)ビリ

ジンー4ーカラボン酸アジド

ä ホルム (400mL) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (21mL). 水で光浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより標題化合 液を濃縮した後、水を加え、イソプロビルエーテルで抽出し、飽和食塩 とトリエチルアミン フルオロフェニル) ヒリジンー4ーカルボン酸(28. 1g)のクロロ 実施例1-4のd)で得られた2-クロロー6- (3-クロロー4-(33 m L)を滴下し、趤温で終夜提拌した。反応

5 6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ヒリジンー4-イル] 尿染 フルオロフェニル) ヒリジンー4ーカルボン酸アジド(26.03g) [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー f) 実施例1-4のe)で得られた2-クロロー6- (3-クロロ-4-Nー [(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ

物 (26.11g)を得た。

- 25 20 カラムクロマトグラフィーで精製し、得られた結晶を酢酸エチルでスラ チルヒラゾロ [3, 4ーb] ヒリジン (18.34g) のテトラヒドロ のトルエン (100mL) 溶液を120°Cの油浴下で1時間加熱提拌し 液を濃縮した後、酢酸エチルーn-ヘキサン系溶媒を用いてシリカゲル フラン (500mL) 溶液に氷冷下滴下し、室温で終夜攪拌した。反応 た。抜冷し、1H-6-ヒドラジノー4ーインプロビルー1,3-ジメ リー洗浄することにより標題化合物(13. 4g)を白色結晶として得
- m. p. 235-238°C

リジソー4ーイリ)フェニル] 尿紫 4-b] ビリジンー6-イル) アミノ] -N' - [3-クロロー5- (ビ N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラソロ[3,

- 3-クロロー5-メトキシ安息香酸
- ಠ S ろ取し、13%メタノール水溶液で洗浄し、60°Cで減圧乾燥すること アミド (HMPA) (500mL)溶液にナトリウムメトキシド (44. により標題化合物 (10.48)を得た。 に、反応被を加え、機堪酸で酸性にして一晩放置した。析出した結晶を 6.1g)をさらに加え、155°Cで24時間機件した。10Lの氷水 2 g)を加え、120℃で24時間攪拌した。ナトリウムメトキシド(2 5 - ジクロロ安息眷酸 (5 1 · 0 g) のヘキサメチルリン酸トリ
- 3ークロロー5ーメトキシ安息番酸メチル

5 激縮することにより標題化合物 (9·52g)を結晶として得た。 **濃縮し、残癌を酢酸エチル(350mL)に溶解して、飽和炭酸水素ナ** 0.39g)のメタノール(415mL)溶液に氷冷下で塩化アセチル トリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した後、 (21mL)を30分かけて滴下し、氷冷下で一晩攪拌した。反応液を **爽施例1-5のa)で得られた3-クロロ-5-メトキシ安息呑酸(1**

- c) 3-クロロー5ーヒドロキシ安息香酸メチル
- 25 8 酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより、標題化合物(2.98 で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫 で1日提拌した。この溶液を氷水に加え、クロロホルム (400mL) 化ホウ索(1mo1)のジクロロメタン溶液(55mL)を加え、室温 チル (9·52g) のジクロロメタン (50mL) 溶液に氷冷下で三奥 g) を結晶として得た 契施例1-5のb)で得られた3-クロロ-5-メトキシ安息昏酸メ
- 3ークロロー5ートリフルオロメタンスルホニルオキシ安息番

実施例1-5のc)で得られた3-クロロ-5-ヒドロキシ安息香酸 ន

> Ś 水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。この残渣を酢酸エチ 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無 で精製することにより標題化合物 (1.11g)を得た ルーnーへキサン系溶媒を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィー 解した後、トルエンで共沸した。残渣を酢酸エチルで溶解して水、2 N た。反応液に米を加え、過剰の無水トリフルオロメタンスルホン酸を分 フルオロメタンスルホン酸(1.60mL)を加え、 室温で一晩放躍し メチル(800mg)のピリジン(16mL)溶液に、氷冷下無水トリ

- 3 クロロー5 (ビリジン 4 イル)安息香酸メチル
- 5 ಠ セン植のメチワン錯体(85mg)を加え、80°Cで一碗加燃搅拌した。 フィー精製することにより標題化合物(333mg)を結晶として得た。 **徹をクロロホルムーメタノール系溶媒でフラッシュカラムクロマトグラ** 洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。この残 反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で ウム (2・20g)、塩化パラジウムビスジフェニルホスフィノフェロ メチルー1,3,2ージオキサポロラン(778mg)、リン酸三カリ スルホニルオキシ安息香酸メチル (1.11g)の1,4ージオキサン (20mL)絡液に、2-(4-ピリジル)-4, 4, 5, 5-デトラ 実施例1-5のd)で得られた3-クロロー5-トリフルオロメタン
- 20 ル) 安息香酸メチル (3 2 1 m g) のメタノール (3 m L) とテトラヒ **東施例1−5のe) で得られた3−クロロー5− (Cリジンー4−A** f) 3-クロロ-5- (ヒリジン-4-イル) 安息香酸

ドロフラン (3 mL) の溶液に、4 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.3

- 25 水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮することにより標題化合物 (2 2 5 m 中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無 加え、エーテルで洗浄した。水層を氷冷下、2N塩酸(2.6mL)で mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を濃縮して、残液に水を g)を結晶として得た
- 3ークロロー5ー (ピリジンー4ーイル) 安息香酸アジド

ニルホスホリルアジド (0.24mL) およびトリエチルアミン (0. ル)安息香酸(219mg)のジクロロメタン懸濁液に、氷冷下ジフェ 17 mL)を加え、室温で一晩煅拌した。反応液をそのまま酢酸エチル 実施例1-5の1)で得られた3-クロロ-5- (ピリジン-4-4

- 特製することにより標題化合物 (195mg)を結晶として得た。 - n - ヘキサン系溶媒を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーで
- [3, 4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [3ークロロー (ビリジン・4ーイル)フェニル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ
- ಠ の油浴下で1時間攪拌する。この反応液を放冷し、氷冷下、1H-6-ヒドラジノー4ーイソプロピルー1,3ージメチルピラゾロ[3,4ー b] ヒリジン (16 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に加え、 ル)安愿香酸アジド(90mg)のトルエン(3mL)溶液を120℃ 実施例1-5のg)で得られた3-クロロ-5-(ピリジン-4-イ
- 15 ルで洗浄し、70°Cで減圧乾燥することにより標題化合物 (107mg) を加え1時間加熱運流して放冷した。得られた結晶をろ取し、酢酸エチ 超温で4時間提拌した。反応液を適縮し残渣に酢酸エチル(10mL) を結晶として得た。

m. p. 219-228°C

(実施例1-6から1-367)

20

7の化合物を得ることができる。得られる化合物を表1乃至表37に示 方法またはその一部を修飾した方法によって、実施例 $1-6\sim1-36$ 実施例1-1から実施例1-5に記載の合成方法およびそれに準ずる

25

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

表一1

実施例 1-10 1-9 ۵ 1-7 7 5 4 ょ ふ Ξ ĕ Me Μe <u>₹</u> Me Μe ĕ Σe Χe ᅍ ĕ ĕ X e ĕ ĕ Σe ĕ ĕ ĕ Χe 忍 i-Pro i-Pro i-Pro l-Pro i-Pro i-Pro ĕ Χe Μe Μe 낂 I I I I Ŧ I I 잗 I I I ¥ ¥ ÷ Ł ¥ ¥ 불 Ł Ł + NH-¥ ¥ × -NH-¥ ż ¥ ż ÷ ŅĻ ¥ Ż -NH-¥ -CO- -NH-င်ဝှ င်ဝှ ço co -co င့် င္ပံ ငှ င္ပံု ż -NH--NH-Ł ¥ ÷ Ł 누 Ļ Ļ € 217.5-218.2 233.5-239.5 219.0-227.5 235.0-238.0 228.0-231.5 227.8-230.4 229.0-231.0 232.4-233.7 185.0-186.0 я.р.

ğ

费-2

R ¹ R ² R ³ R ⁴ X Y Z W — A R ⁶ Me Me Me I-Pro H -NHNHCONH-	1-20	1-19	1-18	1-17	1-16	1-15	1-14	1-13	1-12	1-11	突施例	
R1 R2 R3 R4 X Y Z W A R6 R6 R7 R8 R9 R9 R9 R9 R9 R9 R9 R9 R9	. ¥	X e	Μ Me	Μe	Me	Me ·	Me	Me	Μe	·Ме		
R3 R4 X Y Z W —————————————————————————————————	. <u>X</u>	<u>≼</u>	X X e	Me	Ме	Ме	Ме	Ме	Me	Мө	R2	N H
-NHNHNHCONHNHNHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHNHNHCONHNHNHNHNHNHCONHNHNHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHNHNHCONHNHNHNHCONHNHNHNHNHNHNHN	X _e	l-Pro	Me	I-Pro	i-Pro	Me	i-Pro	Мө	i-Pro	Мө	뀒	<u> </u>
NH- NHCONHNHNHNHNHNHNHN	π	l .				I	I	H	I	Ξ	R4	
-CO - CO - NH - N	Ť Ž	불	보	-H-	-HN-	-NH-	-NH	-NH-	-NH-	-HN-	×	χ
-CO - CO - NH - N	-FI-	-NH-		-FR-	۲.	-HN-	±N-	¥ Y	-NH-	-HN-	٧	Z Z
	-co-	-co-	; S	-00	, c	-0-	çọ	ç	-0-	-00-	2	
				ż z	¥ Z	Ť.	-HN	Ϋ́	-HN-	-HN-	*	
			6 6				₩ \	\perp		°so-Cy-([®])	-(A).R ⁵	\searrow
m.p. 255.5- 256.1 250.0- 251.5 PEH777 PEH777 7230.0- 231.3 PEH777 PEH777 PEH777	アモルファス	アモルファス	PEB7p2 PFB7p2	アモルファス	230.0- 231.3	230.0- 231.3	PEBJPX	PEAZZZ	250.0- 251.5	255.5- 256.1	m.p.	

1-30	1-29	1-28	1-27	1-26	1-25	1-24	1-23	1-22	1-21	実施例	
<u>₹</u>	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Мө	Ме	Me	ᄱ	
Me	Ме	Ме	Ме	X e	Me	Me	Me	Me	Μe	R2	z
I-Pro	Me	l-Pro	Me	I-Pro	X e	J-Pro	Me	Me	l-Pro	P3	R ₁
Ξ	н	I	I	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ŧ	Ξ	I	72	
-HN-	- 1 2	-k N	Ż Ż	-NH-	-Ÿ.	- Z T	Ť.	- NH	Ž Z	×	X
Ţ	-NH-	Σ̈́	ż	보	¥	볼	보	ᅺ	¥	~	R4 X Y Z
-co-	-co-	ĊĢ	Ċ	ç	ģ	çò	-co-	-co-	ç	7	M 2
-HN	-NH-	Ż.	ż	Ż Ŧ	ż	Ϋ́	-NH-	- NH-	후	\$	
S c	N C	\[\s^\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\			\(\frac{1}{2}\rightarrow\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		\(\bar{\chi_8} \chi_7\c	Ω ×2 Ω ×2	δ-{	-(A) ^{R5}	
212.7- 215.0	PEBファス	213.4- 215.1	262.8- 263.8	252.3- 253.9	249.5- 250.8	192.3- 193.9	229.3- 231.7	238.3- 239.2	アモルファス	m.p.	

		z	Z Z	z —;	× R	xyz	¥	(A)	R ⁵	
奥施例	וא	R1	RJ	쟛	×	Υ	7	W	(A) ^{R5}	m.p.
1-31	Me	Мө	Me	I	보	-HN-	-0-	-HN-	w ∑ _N → C o	247.9- 249.2
1-32	Мө	Me	1-Pro	н	-NH-	-NH-	-60-	-NH-	w _o ∑ _S → C → cı	206.9- 209.0
1-33	Ме	Ме	Ме	Ŧ	-NH-	-HN-	-00-	-NH-	Ţ	228.0- 230.2
1-34	Мө	Мө	I-Pro	н	-NH-	-HN-	-co-	-NH-	\Language \Control \chi_s \ch	197.5- 200.6
1-35	Мө	Ме	Me	Ξ	-NH-	-NH-	-co-	-NH-		252.0- 256.5
1-36	Me	Me	l-Pro	н	-HN-	-HN-	-co-	Ż.	\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	185.4- 189.7
1-37	Me	Ме	Ме	н	-HN-	-HN-	-co-	-HN-	ew C + B	225.0- 227.7
1-38	Me	Μe	i-Pro	н	-HN-	-HN-	-co-	-HN-	N C → S	212.2- 216.4
1-39	Μe	MΘ	өМ	Ξ	-HN-	-HN-	-co-	- N T	N S N	ያ ቴዜጋታג
1-40	X e	M _e	l-Pro	·	Ž	¥	-co-	-NH-	Ž,	PE\$77X

1-43

Μe

X e

i-Pro

I

¥

Ļ Ł

-co-

¥

235.8-239.4

1-42

ĕ

¥ e

-Pro

ェ

ż

ŻΨ

င်ဝှ

¥

211.2-214.3

1-44

Μe

<u>×</u>

<u>X</u>

I

¥

ż

ç

Ż.

256.8-260.9

<u>§</u>

100

1-48

ĕ

ĕ

Μe

Ξ

-NH- -NH- -CO-

¥

277.7-282.2

1-49

Μe

Μe

Xe

I

¥

-NH-

ço

¥

237.6-

1-50

Χe

Me

I-Pro

ェ

-HH-

ç

1-47

Χe

ΧĐ

I-Pro

I

-HK-

-CO- -NH-

PEDJyl

1-46

ĕ

×θ

I-Pro

I

¥

Ť Ž

-CO- -NH-

205.5-209.0

1-45

X e

Χe

. **∑**

I

-NH-

¥

co-

¥

223.0-225.2

PCT/JP02/13059

贵-5

1-41

X e

Mφ

Μe

I

Ł Ł

Ϋ́

င္ပံ

Ż

PEBOPL

実施例

20

짆

뀒

₹

٤

A R

æ.p.

费一6 ¥ ¥ ¥ ¥ ¥ Ή င္ပ ç င္ပံ ç င္ပံ ဝှ င္ပံ ç -NH--노 무 ¥ ¥ Ϋ́ ¥. ¥ ٤ A) R

214.4-216.4

196.3-200.0

1-62

×Θ

ĕ

i-Pro

I

¥

ż

င်ဝှ

봎

216.0-218.2

g.p.

寒瓶例

찓

낂

꺙

₹

×

٤

A Ro

л.р.

⊳

1-61

Χe

MΘ

Χe

I

-HN-

င္ပံ

ż

224.4-226.6

195.1-196.9 193.5-196.0

1-66

Μe

Μe

1-Pro

I

¥

ż

ဝှ

¥

212.0-216.5

1-67

Χe

ĕ

Σ

I

¥

Ļ

င္ပံ

213.1-215.1

부

ģ

¥. င္ပံ ¥

¥

¥

I I

1-60

ĭ e

1-59

ĭe

<u>₹</u>

Μe I ¥

I ¥

PEB772

1-58

<u>×</u>

₹

I-Pro l-Pro -H-

1-57 1-56

Χe

Μě i-Pro Κe I I ¥

236.1-237.3

1-64

ĕ

Σe

I-Pro

I

Ļ

ż

င္ပံ

¥.

225.8-227.9

198.0-201.3

194.0-195.5

1-65

ĕ

Μe

×Θ

I

₽ Ł

Ż.

င်ဝှ

¥

222.0-224.6

Xe

X e Μe Μe Ϋ́

Χe Χe Mφ **₹**

¥

231.5-235.8

1-63

ĕ

ĕ

<u>X</u>

I

¥

¥

င္ပံ

¥

236.8-238.1

1-55 Μ e

1-54 1-53 1-52 1-51 Χe **∑**

奥施例 찟 징

I-Pro X e **X**

I I I

¥

장 ⊽ ¥ ¥ ŻΗ ¥

- Z --- Y ---- X

뀒

WO 03/051876

봎 ÷ H-

1-69

Χe

Μe

I

-NH-

¥

ç

1-68

Μe

₹

i-Pro

I

¥

-NH-

င္ပ်

208.5-212.0 209.2-211.2

112

Ξ

PCT/JP02/13089

PCT/JP02/13059

	_			L				Ψ.	۱ ۳	ا ۳ ا	Φ		i	Į
	Š.	Me	Me	X e	Mθ	X e	Me	Мө	X ⊕	Μe	X _e	73	T Z Z	
ı	l-Pro	Ме	l-Pro	X e	l-Pro	Mo	1-Pro	Ме	i-Pro	Μe	i-Pro	R3	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	
	Ξ	Ξ	Ξ	I	I	I	I	I	I	Ŧ	I	72	Z 7 2	
	¥	Ž Į	¥.	부	-HN-	Ť.	-H-	¥	-NH-	ž Ž	ż	×	X X	
	-HN-	-HN-	÷ N	구 기	Ž N	-NH-	볼	Ż Ż	Ż.	¥ ¥	¥	~	R4 Х У Z	表一8
	-00-	-co-	çò	-ço	ç	-co-	çọ	çọ	çò	Ġ	ģ	7	W - 2	"
	¥-	-NH-	ž	Ä Ä Ä	Ť Ž	-HN-	-NH-	Ļ.	후	Ż Ż	, Ž	8		
	N Par	\(\bigve{N}\rightarrow\Delta\rightarrow		N A Me	Naco F	PNO # B	ZN Cota					-AXR	A R ⁵	
	209.2- 212.9	224.0- 230.0	207.9- 209.9	248.7-	189.2- 191.5	reatra	213.0- 215.5	አ ፈርቁ3ፈ	197.8- 199.4	250.6- 254.0	212.0- 215.3	m.p.		
													·	
	1-90	1-89	1-88	1-87	1-86	1-85	1-84		1-83	1-82	1-81	東施 例		
	1-90 Me	1-89 Me	1-88 Me	1-87 Me	1-86 Me	1-85 Me	1-84 Me		1-83 Me	1-82 Me	1-81 Me	東施 <u></u> 東施 別 R1		
	<u> </u>	Me		₹ 0 .		Мe	Ме				 		2	
	Me	-	X o		X _e				Me Me	<u>X</u>	. X	┚	N R ²	
	X _e	Me Me	Me Me	Me.	Me Me	Me Me	Me Me		<u>X</u>	Me Me	Me Me	RI R2		
	Me Me	Me Me I-Pro	Me Me	Me I-Pro	Me Me	Me Me I-Pro	Me Me i-Pro		Me Me H -NH-	Me Me I-Pro	Me Me Me	Rı Rz Rı		
	Me Me H	Me Me I-Pro H	Me Me H	Me Me I-Pro H -NHNH-	Me Me HNH-	Me Me I-Pro H -NHNH-	Me Me i-Pro H -NHNH-		Me Me H -NHNH-	Me Me I-Pro H -NHNH-	.We Me H -NHNH-	R1 R2 R3 R4		表-9
	Me Me H -NH-	Me Me I-Pro H -NH-	Me Me H -NH-	Me I-Pro H -NH-	Me Me HNH-	Me Me I-Pro H -NH-	Me Me I-Pro H -NH-		Me Me H -NH-	Me Me I-Pro H -NH-	Me Me H -NH-	R1 R2 R3 R4 X	Z Z	衷-9

1-77

ĕ

1-76

Me

1-75

Me Me

1-73

Μe

1-72

Σ

1-71

Μe

¥

210.2-

-CO- -NH-

226.5-231.5

. **≷**

ġ.

1-70

Μe

1-74

Μe

爽施例

ᅍ

113

1-80

1-79

Μe

1-78

Μe

= 4

¥

211.0-211.7

-CO- -NH-

アモルファス

¥

PE#777

-CO- -NH-

PE#772

ż

アモルファス

¥ ¥

PEB772

-NH-

226.5-227.9

¥

PE#77X

 PEBIIZ :	م کی کی ک	ż	င်ဝှ	Ż Ŧ	ᅺ	×	I-Pro	Χe	Χe	1-100
 PEMTA		Ž Ž	-ċ o	-H.A.	¥	Ξ	· X	M _e	<u>⊀</u>	1-99
PEBJPZ		-NH-	-co-	-HN+-	-NH-	Ξ	i-Pro	Me	Me	1-98
231.0- 235.0		-NH-	-co-	-NH-	-NH-	I	l-Pro	Me	Ме	1-97
239.8- 242.9	o z	¥	ģ	보	ᅺ	Ξ	Me	X ₀	Me	1-96
229.8- 231.8	II C	-FRH	-co-	Ä.	Ϋ́	Ŧ	I-Pro	Me	Me	1-95
PEBJPZ	\(\begin{array}{c} N \rightarrow \text{El} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	-NH-	-co-	-F-	Ϋ́	Ξ	Me	Μe	Me	1-94
የቲሐንፆኢ	`\(\begin{array}{c} N \\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	-NH-	-ċo-	Ž Ž	-NH-	π	Me	Мө	Мө	1-93
184.1- 185.9	\(\frac{\gamma}{s} \cdot \Q_{\text{line}}\)	후	-co-	-H.	¥	I	i-Pro	Μe	Me	1-92
221.2- 224.3	La Carrellian	-HN-	-co-	¥.	Ż.	Ι	X e	X e	X e	1-91
m.p.	-(A)(R ⁵	W	Z	Y	×	짇	72	R2	رج	突施例
			z — w	х y z	×)		뭐~~~		
	/ p ₅	١			স্	-(_(z ×		
						- 전		- 2 3		

PCT/JP02/13059

	>				Ī	1		1	Ì	
193- 198		-NH-	-00-	-NH-	-NH-	I	1-Pro	Me	Me	1-117
•	Q Z OE	-NH-	-co-	-NH-	-NH-	н	Me	Me.	Мe	911-1
•	OMa G	-NH-	-co-	-HN-	-NH-	I	l-Pro	Χe	X 0	1-115
 140-` 149	2 2 7	Ž Ž	-co-	ZH-	Ž Ž	π	l-Pro	Me	ΜĐ	1-114
 PEBJ72	Q-√2- Z- ¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬¬	부. 보	-co-	Ž Į	Ž Ž	, ±	Me	Ме	Me	1-113
204.6- 208.5	و کیک	-NH-	-00-	-NH-	-NH-	H	θМ	Ме	M .	1-112
212.7- 215.5		-NH-	-co-	-NH-	-NH-	н	i-Pro	Me	Me	1-111
m.p.	-(A)-R ⁵	*	2	⊀	×	R⁴	R3	R ₂	נא	爽施囫
	A R ⁵		W - Z	х	×		Z Z X X X X X X X X	7 Z		
 					R	$/\!\!/$	(٠		

寒瓶刨 1-127 1-126 1-124 1-123 1-121 1-129 1-128 1-125 1-122 1-130 Χe X ⊕ ΧĐ Χe Χe Σ Mθ X e Χe Me ᅍ X ⊕ Χe Χe Χe Me I-Pro ×Θ ĕ Μe Me i-Pro Me I-Pro 짆 l-Pro i-Pro i-Pro i-Pro I-Pro I-Pro I-Pro 70 H -NH- -NH- -CO- -NH-I I I I I I I I I 잗 ¥ ž ¥ 봊 Ż. ¥ -NH- -NH- -CO--NH- -NH- -CO- -NH-Į. × X ---- X ----- Z -----NH-¥ ¥ ¥ ¥ -NH- -CO--NH- |-CO-င္ပံ င္ပံ ç çọ çọ ¥ ¥ 뉟 -KY Ž ¥ ¥ ¥ \$ SMe -(A) R

VVO 03/051876

PCT/JP02/13059

m.p.

118

1-119

X e

₹ e

I-Pro H

-NH- -NH- -CO-

÷ ¥

1-120

Χe

Μe

i-Pro

I

-NH- -NH- -CO-

¥

1-118

Χe MΘ

1-Pro

I

-HN-

င္ပံ

¥

PEBODI

193-196

228-231

表一15

		R. Z.) <u> </u>		×	R ⁴ χ γ z	Z — W		A R ⁵	
突施例	R۱	R2	R³	R4	×	٧	Z	٧	-(A)C _R 6	m.p.
1-131	Ме	Ме	l-Pro	Н	-NH-	-HN-	-co-	-HN-	SOLUNIOS SOLUNIOS	
1-132	Мө	Мө	i-Pro	н	-NH-	-HN-	-co-	-HN-	CI N(Mo)2	239 - 244
1-133	Me	Ме	i-Pro	н	-NH-	-NH-	-co-	-NH-	C NOWO)2	•
1-134	Me	Me	l-Pro	Ŧ	-NH-	Ž Ž	Ġ	-NH-	V _B N-Q-sm _e	
1-135	Me	Me	l-Pro	Ŧ	- NH-	Ž Ž	ģ	노	V _s ^N Some	'
1-136	Me	Me	i-Pro	I	-NH-	- Z T	ç	Ż	NOS-CO-NO	
1-137	Me	Me	i-Pro	Ŧ	-NH-	-NH-	-co-	-NH-	V _B y-Q-so ₂ NH ₂	1
1-138	Μe	Me	i-Pro	Ξ	-X.H.	-F.	ç	Ž.	TN SOMEWA	
1-139	Мө	Мe	i-Pro	Ξ	-NH-	-NH-	ç	-NH-	TN SONIMO)2	,
1-140	Me	Me	I-Pro	Ξ	-NH-	-NH-	-co-	-NH-	No N	•

								-		,	
1-150	1-149	1-148	1-147	1-146	1-145	1-144	1-143	1-142	1-141	実施例	
<u>₹</u>	X o	<u>×</u>	X 6	X o	X _e	Me	X e	Мө	Mθ	R۱	
Μe	X o	X e	X e	X e	Μe	Me	Me	X ⊕	X o	7 2	찓
l-Pro	l-Pro	l-Pro	l-Pro	l-Pro	1-Pro	l-Pro	l-Pro	ŀPro	i-Pro	R³	
Ξ	Ξ	I	×	Ξ	I	н	I	Ξ	н	R 4	
Ż¥-	휴	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-H.	×	
ż	ż	ż	ż	-NH-	Ż.	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	~	
ço	ç	-co-	ĊĢ	-co-	-co-	-00-	-co-	-co-	-co-	Z	
Ž Ž	ż	ż	ᅺ	-NH-	Ż Ţ	Ä.	-NH-	+ HZ	- NH	٤	
	CI N(Mo)2	S NIMA)2	S SONIMAIS	S CI SO ₂ NHMo	B CI SO AHI	B CI SO, MA	SOMO SOMO	ST SIME	La Q	-(A) ^{R³}	Re
							•			m.p.	

119

1-160	1-159	1-158	1-157	1-156	1-155	1-154	1-153	1-152	1-151	皮施例		
ΜĐ	X 0	Χe	Мe	X e	Μe	ме	Me	X _e	Mθ	Ŗ		
X e	X o	Me	Me	X ₀	X O	Ме	Me	Me	Me	R2	۳,×	
i-Pro	I-Pro	i-Pro	I-Pro	l-Pro	i-Pro	l-Pro	l-Pro	l-Pro	i-Pro	R3		~ Z
Ι	Ι	Ξ	Ι	Ŧ	н	н	н	н	I	₽.		/⊏ሚ
-HR-	-HN-	-NH-	볼	-HN-	-HN-	-NH-	보	-NH-	· NH-	×	× X	× Ž
Ż.	Ż.	¥	Ā	-NH-	-NH-	-NH-	축	¥-	Ä Ž	~	X Y 2	
-co-	çọ	ģ	ģ	-00-	-co-	-co-	ģ	ģ	ģ	7	2	
¥	볼	ż	¥	-NH-	- N H	Ļ Ž	Ť Ž	보	Ž	٤	×	
SO,NICH JAPHA	Shull Pos - N - So shull be	CI N SO _A NH(CH ₂) ₂ Ph	C) SO ₂ NHPh	O NH((CH ₂) ₂ Ph)	G N NHPh	Liftedo-Company Line	2 2 2 0 m	CI HAN (CH4) PIN		-(A) ^{R5}	A R ⁵	٠.
,							,		, 	я. р.		

1 -163

<u>×</u>

Χe

Ϋ́

I

-NH- -NH- -CO- -NH-

1-162

Me Me

i-Pro H

-NH- -NH- -CO- -NH-

1-161

Μe

X e

×e

I

-NH- -NH-

ç

¥.

191-194

実施例

'n

R2

ᇩ

R₄

×

≺

7

۶

A R

m.p.

1 -165

Me Me

ĭ e

I

-NH- -NH- -CO- -NH-

199-202

179-183

1-164 Me Me I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH-

1-166

Me Me I-Pro H

-NH- -NH- -CO- -NH- | CO- | -NH-

1-168

Χe

Χe

Μe

I

¥

ż.

-60

ż

1-167 Me

ĭ Ø

X o

H -NH- -NH- -CO- -NH- | CO-N-

1-169

Me

Χe

i-Pro

Ŧ

ż

Ļ.

-CO-NH-

122

121

PCT/JP02/13059

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

1 -190	1-189	1 -188	1-187	1 -186	1-185	1-184	1-183	1-182	1-181	実施例	
Χe	Χe	Μe	Me	Me	Me	Me	Μe	Me	Me	Д.	
∑ e	₹ e	X e	Me	Χo	Μe	Χe	ĭ o	X e	Me	R ²	R ₁ N R ₂
j-Pro	X o	i-Pro	X e	Μe	Me	l-Pro	X ⊕	i-Pro	Χe	R³	<i>></i> <u></u>
I	Ξ,	Ξ	Ξ	I	Ξ	Ξ	Ŧ	I	Ξ	R4	
Ż	-HN-	구 기구	-HN-	-F NH-	-HN-	-HN-	-HN-	-HN-	-NH-	×	X
-HN-	-H	-HN-	-HN-	-H.N-	-NH-	-NH-	-NH-	-HN-	-NH-	~	R ⁴ Χ Ζ Ζ
-co-	-co-	-co-	-00-	-00-	-00-	-co-	-co-	-co-	-co-	2); ; 2 , _
- Z F	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	Ż.	-HR-	-HN-	- NH-	۶	¥
CI O(IBu)	C N C OMe	C.₹.	CHU)2Ph		C THE	S THE COLUMN TO	G N HN H	CI HAN O	CI	-(A) ^{R5}	A R ⁵
				•	'	•	•	ı	1	я. _Б	

1 -173

Χe

Me I-Pro

I

¥

-NH- -CO- -NH-

1-171

Χe

Me

I-Pro

I

-NH- -NH- -CO- -NH-

1 -172

Σe

× e

×Θ

I

-NH- -NH- -CO- -NH-

1 -170

Μe

ĭe

Me H -NH- -NH- -CO- -NH-

実施例

R2

R³ R⁴

×

≺

Ν

٤

. o.

X ---- Y ----- X ----- X

表一18

123

1 -179

Me

Χe

×Θ

I

-NH- -CO-

ż

1-180

Μe

Me I-Pro

I

-NH- -NH- -CO- -NH- Q-N

1 -178

×Θ

Me

I-Pro

I

-NH- -NH- -CO-

ż

1-176

<u>X</u>.

Me

1-Pro

I

-NH- -NH- -CO-

¥

1 -177

MΘ

Me

×Θ

エ

-NH- -NH- -CO-

ż

1 -175

Μě

Me

Χe

I

-NH- -NH- -CO-

Ļ Ļ

1-174

Χe

Χe

Χe

I

-NH- -NH- -CO- -NH-

124

PCT/JP02/13059

WO 03/051876

ż		1	i							<u> </u>			/	\	1
구	¥	¥.	-NH		-NH-	-HNNH-	-HN-	-NH-	-NHNH-	-NH-		×	Ý	ਲ੍ਵ	,
-NH-	-NH-	Ž Ž	ż					-NH-				≺	Y		ا ا
-00-	ç	çò	ç		þ	ç ç	-00-	-co-	-ço	ģ		2	\ <u>х</u> <u>х</u> х		`
-NH-	. ,	¥	Ż		Ż Ŧ	Ž Ž	ż	Ż¥-	보	Ż Ŧ		٤			
NH O-Me	- CAN ANTI(CH2)2Ph]	O NAMES	2 2 o =		(nei)HN (Nei)	BWHN PN N	CI NHMe	The Color of the C	Q N OPh	Ω \ Z = 0 = 0	, origin	-(A).R5	A R ⁵		
•		,	١.			•		•				m.p.	•		
		 1	- 1	7.1	-		·	1 =	T 1	ī	ੜ	T 漫	T		}
		1-210	1-209	1-208	1-207	1-206	1-205	_	1-203	1-202 N	1-201 N	東施列			
		X e	<u>X</u>	X e	Š.	<u>X</u> 0	<u>\$</u>	<u> </u>	X e	Me	X o	72			
		Me Me	Me Me	Me Me	Me Me	Me Me	Me	X e	Me Me	Ме Ме	Me Me	R) R2	R N	R ²	
		X e	Me Me Me	Me Me I-Pro	Me Me Me	Me Me	Me Me I-Pro	Me Me Me	Me Me i-Pro	Me Me Me	Me Me I-Pro	R) R2 R3	RIN	R ² R ³	-
		Me Me I-Pro H	Me Me H	Me Me I-Pro H	Me Me H	Me Me H	Me Me I-Pro	Me Me H	Me Me I-Pro H	ме ме н	Me Me I-Pro H	R) R3 R4		-(.	
		Me Me I-Pro H	Me Me H	Me Me I-Pro H	Me Me H	Me Me H	Me Me I-Pro	Me Me H	Me Me I-Pro H	ме ме н	Me Me I-Pro H	R ² R ³ R ⁴ ×		-(.	7
		Me Me I-Pro	Me Me Me H -NHNH-	Me Me I-Pro H -NHNH-	Me Me H -NHNH-	Me Me H -NHNH-	Me A - Pro	Me Me H -NHNH-	Me Me I-Pro H -NHNH-	Me Me H -NHNH-	Me Me I-Pro H -NHNH-	R) R3 R4		-(.	1 25
		Me Me I-Pro H	Me Me H	Me Me I-Pro H	Me Me H	Me Me H	Me Me I-Pro	Me Me H -NHNH-	Me Me I-Pro H	ме ме н	Me Me I-Pro H	R ² R ³ R ⁴ ×	N X : Y : Z W	-(.	1

S O NH (CH)2Ph

S. O.NH O.NH O.Ph

O NH NH NH NH NH

O NH

S NH BU

1 -193

Me Me

X 0

I

1 -195

Me

Μe

<u>×</u>

I

1-196

ΜĐ

Χe

i-Pro

I

1 -197

Χe

Me

X

I

1 -198

Μe

Χe

Μe

I

1 -200

Σ

ĕ

Μe

1 -199

Μe

X 0

X ⊕

ェ

1-194

ĕ

X ⊕

i-Pro

I

1 -192

Χe

Me

X e

I

1-191

. M

Χe

I

突施例

R2

Ŋ

고

表-23

NH((CH ₃) ₂ Ph)	-NH-	-co-	- Z T	۲ ۲		X e	X e	M ₀	1-220
NH((CH ₂) ₂ Ph)	호	ÇĢ	-NH-	ž Ž	. ±	1-Pro	X 0	Me	1-219
Q.S.O	Ť	-co-	-HN-	NH-	x	M _e	<u>X</u>	X 0	1-218
w Z	¥	-co-	-NH-	۲ ۲	±	I-Pro	Me	Me	1-217
S NH(IBu)	Ż.	-co-	-HN-	ŽH-	Ξ	X	M P	Me	1-216
NH(IBU)	Ϋ́	-co-	-HN-	'nH-	Ξ	1-Pro	Me	Mθ	1-215
S NHMe	¥	-co-	-NH-	-NH-	Ξ	X _e	<u>₹</u>	M _e	1-214
S NOO	¥	-co-	-NH-	NH-	Ξ.	X e	<u>₹</u>	₹	1-213
S O COCH2)2Ph	구 기부	ç	-NH-	-HR	I	i-Pro	ĕ.	<u>₹</u>	1-212
SNO OPh	¥.	-co-	Ä-	-N N N	I	Χ	<u>₹</u>	ě Š	1-211
-AXR	\$	7	٧	×	χ	及	R2	~	実施例
A R ⁵	¥		χ y z	X RI	Z Z Z	<u> </u>	R ₁ N R ₂		
				١	١				

1-230	1-229	1-228	1-227	1-226	1-225	1-224	1-223	1-222	1-221	実施例	
X e	Me	<u>×</u>	X e	Me	Me	Me	Me	Me	Χe	ᅍ	
X.	Me	Me	S.	Ме	Ме	Me	Ме	Μe	Š.	7 <u>2</u>	$R_1 \longrightarrow R_2$
Χe	l-Pro	X e	l-Pro	ΦM	1-Pro	Me	i-Pro	Мө	I-Pro	сЯ	Z 7-72
Ξ	x	Ξ	Ŧ	Ξ	Ξ	Ξ	I	Ι	I	₽.	
-HN-	ŻŦ.	Ϋ́	Ž Ž	-HN-	\ \ \ \ \	-HN-	-HN-	-HN-	후	×	X
-HN-	-HN-	મ	Ž Ž	Ż Ţ	-X Y	-NH-	-NH-	-HN-	부	Υ	R ⁴ χ γ z
-co-	-co-	-co-	-co-	-co-	ço	-00-	-00-	-00-	-00-	2	Z W
-NH-	Ž	ᅺ	-HN-	-NH-	ξ	-NH-	-NH-	-NH-	-HV-	W	<u> </u>
YN COM	N.C OMe	YN-HN-CO	VN HN O	O F	O F	N HN O	ON THE DE	YN HN Me		$-(A)\Gamma_{R}^{R^{5}}$	A R ⁵
	•		,	PEA777	PE#772		,	PEA772	PE#772	m.p.	

表-24

WO 03/051876

表-25

安瓿旁 1-240 1-238 1-237 1-236 1-235 1-234 1-233 1-232 1-231 1-239 MΘ X e Μe Me ĭ ⊕ Χe Χe ×Θ <u>×</u> <u>×</u> ᅍ X ⊕ Χe <u>×</u> **∑** ×Θ Μe Me Νe Μe <u>₹</u> Ŗ2 i-Pro H -NH- -NH- -CO-MΘ Μe I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NHi-Pro H I-Pro H X o **ŏ** ⋅ <u>×</u> 73 H -NH- -NH- -CO- -NH- E I H -NH- -NH- -CO- -NH-Ξ. 72 . × -NH- -NH- -CO--NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO- -NH--NH- -NH- -CO- -NH--N. ¥ ٤ ~NH(IBu) SWHW- ONHWO O(IBu) NO OF N CONTRACTOR OF THE PROPERTY O Ã A R) O(IBu) ġ.

											•
1-250	1-249	1-248	1-247	1-246	1-245	1-244	1-243	1-242	1-241	奥施例	
Me	Ме	Me	Me	Χe	Me	Me	Χe	Me	Me	. تَد	
Μe	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	Me	25	R. N. H
i-Pro	Μe	i-Pro	Me	i-Pro	X o	X _e	i-Pro	X e	I-Pro	72	
Ξ	I	I	Ξ	Ξ	Ξ	Ξ	Ξ	Ξ	Ξ	₹.	_z_/_z
¥ .	후	구 도	ż	후	호	ż	Ž.	¥	幸	×	X R
Ž Ž	-NH-	- N H	불	Ä.	ž	Ž Ž	불	볼	Ϋ́	~	R⁴ x y z
Ģ	-ċo-	-ço-	-co-	çọ	ç	Ģ	çọ	çọ	ç	Z	1; 2 .
ŻH-	-NH-	-NH-	-NH-	Α̈́	Ž Ž	-NH	. ¥	Ž Ž	Α̈́	٤	w
N (CHa)aPh	SA CH	37-O-N Pn	S-O-N-IBu	SA-O-N-IBU	S A N	S'N NH((CH2)aPh)	S N O NH((CH ₂) ₂ Ph)	S NHPh	NHPh	-(A) ^{R5}	A R ⁵
,	•	•	-	-	1	•	-	,	-	m.þ.	

1-260	1-259	1-258	1-257	1-256	1-255	1-254	1-253	1-252	1-251	的班施	
o Me	9 Me	<u>ж</u>	¥ 0	Me	<u>×</u>	<u>₹</u>	Χ	X o	Χe	R)	
Me Me	Me	X ₀	Me	Χe	X 0	<u>\$</u>	₹	₹ o	X 0	R2	R
I-Pro	X.	Me	i-Pro	Me	1-Pro	X o	I-Pro	X e	Me	R3	
 -	I	Ξ.	<u> </u>	Ŧ	Ŧ	I		Ξ	I	R.	z′,
ż	NH.	Ž Ž	- NH	ż	-NH-	ż	Ť Ž	-HN-	-NH-	×	* 2
¥	Ä	Ż Ŧ	Ž.	Ž.	볼	-F	Ż	ΣŦ	-ZH-	~	χ γ z
Ġ	Ç	-CO	ģ	Ċ	-ċo-	-ço	-co-	Ċ	Ģ	7	2 -
¥ ¥	¥	ż	ž Ŧ	호	볼	¥ ¥	Ņ.	볼	Ž.	٤]
S. NH(Bu)	ু হু	% 2 2 3 3	o olohiban	2 4 2 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9	. T	o o o o o o o o o o o o o o o o o o o	S C C(IBu)	S. O.M.	CAN'S	-(A)CR5	A R ⁵
	-		.'	,	'		ı	,	'	3. 0	<u> </u>

1-270	1-269	1-268	1-267	1-266	1-265	1-264	1-263	1-262	1-261	卖施例	
Me	Мe	Me	Me	Μe	θМ	Ме	Me	Me	Мө	Ri	
Me	Мө	Мө	өм	ΘМ	Me	Me	Me	Me	Мe	R2	R N
i-Pro	Me	l-Pro.	өм	l-Pro	Me	l-Pro	Me	l-Pro	Me	RЗ	
Ŧ	I	Ξ:	I	Ξ	I	Ι	I	I	π	R.	Z
Z Z	-N.H.	-NH-	-NH-	-HN-	-HA	-NH-	-HN-	÷ NH	-HN-	×	× × × × × × × × × × × × × × × × × × ×
Τ̈́	-KH-	-NH-	-NH-	-HN-	-HN-	-HK-	-HN-	-HN-	-HN-	٨	R4 X Y Z
-co-	-co-	-co-	-co-	-co-	-ċọ	-co-	-00-	-ço	-6-	7	l 1
ż	-NH-	-NH-	- NH-	-NH-	ž Ž	-NH-	-NH-	ZH-	-HN	\$	¥ .
SY ON P	O NT DE	STON THE		ST C. N. Me	NH((CH)2Ph)	a NHI(CH ₃₎₂ Ph)	S C NHPh	S O NHPh	SA ON NH(IBU)	$-(\mathbb{A})_{\mathbb{R}^5}^{\mathbb{R}^5}$	A R ⁵
	•	,	ı	·	•	•	-	٠	•	m.p.	

						Г				
	0(0+8)2-7-	ž Ž	ç	-NH-	Ż Ż	I	I-Pro	<u>X</u>	X _e	1-280
١.	o s op	Ż	Ģ	ξ	Ž.	Ξ	M _e	Μe	Ме	1-279
•	S S S S S S S S S S S S S S S S S S S	Ž.	çọ	-NH-	-NH-	Ξ	i-Pro	Me	Ме	1-278
ı	S) O CORM	¥	-co-	-NH-	¥	I	Me	Me	Ме	1-277
	of the second se	- H	·-co-	¥	불	I	l-Pro	Me	Me	1-276
199- 204	S) OMo	-\ -\ -\	-00-	-NH-	-NH-	I	Me	ΘМ	Мө	1-275
167- 169	S O OMe	-HN-	-00-	-NH-	-NH-	I	i-Pro	θМ	Мө	1-274
	Signal Na (CH) 2Ph	-NH-	-co-	-NH-	-NH-	,π	Ме	θМ	Мө	1-273
,	SZ C N C(CH))2Ph	-NH-	-co-	-NH-	-NH-	I	l-Pro	Ме	Мө	1-272
•	SZ ON 6	-NH-	-00-	Ņ.	-HN-	H	We	ΘM	Σ o	1-271
m.p.	-(A) ^{R5}	W	2	Υ	×	R.	RЭ	R2	וא	实施例
	A R ⁵	¥		R ⁴ Х У Z	X	z		RN		
						1				

1-290	1-289	1-288	1-287	1-286	1-285	1-284	1-283	1-282	1-281	卖施阅		
Μo	Me	Me	X e	Me	M _e	Ž O	Me	Me	Me	72		
X e	X e	X o	Me	X 0	X o	<u>₹</u>	Μe	χo	X	₹.	R	
i-Pro	<u>\$</u>	l-Pro	Me	1-Pro	X o	i-Pro	Me	i-Pro	Me	7 <u>2</u>	N N N	
Ξ	Ξ	Ι	×	I	· I	I	I	I	I	₹.	Z	
Ż Ż	¥	-NH-	-NH-	¥	¥	¥	ξ	¥	-N.H-	×	R.	ļ
Ż	Ž Ž	Z	봊	¥	ξ	볼	불	ż	-H	~	д*	联
-co-	-co-	-co-	ç	ç	çò	-co-	Ģ	Ġ	Ċ	7	z	29
ż	ż	볼	ž Ž	Ϋ́	Ż Ż	Α̈́	Ϋ́ Ϋ́	Α̈́	Ž.	٤	Æ	
CI N SO ₂ NH(IBu)	CI SY NHI(CH))-Ph)	CI NHI(CH)3Ph)	S NHPh	S NHPh	S NH(IBu)	S NH(IBu)	S. NHWe	NHW ₆	S O(CH)2Ph	-(A) ^{R5} _R 6	A R ⁵	
·		,			١			'	•	т. р .		

表一31

						_		
1-307	1-306	1-305	1-304	1-303	1-302	1-301	実施例	
Me	Me	Me	Me	X e	Me	Μe	70	
Me	Me	Me	Ме	Me	₹	X o	72.2	R 2 H
Me	i-Pro	Me	i-Pro	M o	i-Pro	M _o	72	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
I	I	Ξ	н	エ	Ξ	I	- 70	Z / 72
Ż Ż	Ϋ́	-NH-	보	Ť Ž	Ť Ž	¥	×	× × ×

Ż.

င္ပ်

Ż

-NH- -CO-

ż

٤

P_Z

¥

င္ပံ

¥

SO₂NH(IBu)

ż

ç

¥

135

136

1-310 Me Me 1-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH-

SO2N(IBM)2 Sownes Sounds SONNES

1-309

X e X e

Me H

-NH- -NH- -CO-

¥ ¥.

1-308 Me Me I-Pro H -NH- -NH-

ç

¥

-CO-NH- □ 0

¥

ç

O S

O2NH[(CH)2Ph]

SO2NH((CH)2Ph

-NH--CO-

ż

SO_{NHPh}

SO₂NHPh

PCT/JP02/13059

WO 03/051876

PCT/JP02/13059

疾的例

찟

7<u>3</u>

R3

찟

×

٤

A A

л._{р.}

1-292 1-291

Me ₹ ø

Ν Χe

I-Pro H -NH- -NH- -CO-

ž ž

i-Pro H -NH- -NH-

င်ဝှ

SO₂N(IBu)₂

Me X e

ΣĐ

H -NH- -NH- -CO- -NH-

N SO2NHMe SO2NHMe

1-295

Ν

X e

I

င့်ဝှ

-NH- NH- SO2NH(iBu)

1-294 1-293

×Θ Μe

I-Pro H -NH- -NH- -CO- -NH- KS- SO-NH(IBU)

1-299

Σe

X ⊕

Χe

I

-NH- -NH- -CO- -NH-

1-298 Me

X e

| 1-Pro | H |-NH- |-NH- | -CO- |-NH- | 5

1-297 1-296

<u>₹</u> ₹

Μě Μ Χe

ĕ

I

-NH--NH-

-0ç

Ž.

SN SONHPh SO2NHPh

i-Pro H

-HN- -NH--NH--NH-

ź.

1-300

Μ

i-Pro

ż

-CO- -NH-

表-30

表-33

贵-32

,	SO ₂ N(Ph) ₂	Ž.	-ċọ	¥	-NH-	Ξ	i-Pro	Me	Me	1-320
t	So ₂ N(Bu) ₂	Ž,	-co-	-NH-	.	Н	Mθ	θW	Мe	1-319
•	SO ₂ N(IBu) ₂	-Z-Y	ç	-HN-	-NH-	н	l-Pro	θМ	We	1-318
	S- SO ₂ NMe ₂	-NH-	-00-	-NH-	-N.	Ŧ	Me	Me	Me	1-317
	S- SO ₂ NMe ₂	-NH-	-co-	- <u>N</u> II-	Ϋ́	Ξ	i-Pro	θМ	Me	1-316
,	SO ₂ NI(CH ₂) ₂ Ph ₁ ₂	Ä	ç	본	Ž Z	I	Mθ	Me	Ме	1-315
•	SO ₂ NI(CH ₂) ₂ Ph) ₂	Ť	-co-	ᅶ	-HZ	I	1-Pro	Σ 0	Ме	1-314
	EN-SON(Ph)2	ᅺ	-00-	-NH-	-HN-	н	Me	<u>X</u>	Me	1-313
1	EN SO2N(Ph)2	¥ ¥	-co-	-NH-	¥ ¥	ェ	i-Pro	X o	Μe	1-312
•	Y-O-so ₂ N(Bu) ₂	-HN-	-co-	-HN-	Ż Ŧ	н	M _o	<u>×</u>	X e	116-1
m.p.	-(A) ^{R5}	₩.	Z	Y	×	R	72	R ₂	2	突脑例
	A R ⁵	- R	== z	_R 4 х у 2 -	X:	z / /- 2	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	RI N R	1	
						ŀ	Ì	1		

1-330	1-329	1-328	1-327	1-326	1-325	1-324	1-323	1-322	1-321	奥施例	
Χe	Ϋ́	X e	<u>⊀</u>	X _e	X e	Me	Me	Me	Me	וא	
<u>X</u>	Σ e	Š.	<u>×</u>	X _e	Σ S	Me	Ме	Ме	Mθ	R2	я Z
<u>X</u>	<u>\$</u>	X e	χ	X e	<u>×</u>	Š.	θМ	i-Pro	Me	ę,	N N N
Ŧ	Ξ	Ξ	I	Ξ	I	I	н	Ξ	I	R.	<u>~</u>
ż	Ž Ž	Ļ H	Ż Ż	- 1 N	-NH-	-¥	-NH-	-HN-	Ϋ́	×	× 72
Ž	-X-X	Ž Ž	Ż Ż	-HN-	-HN-	¥	Ž Ž	-NH-	¥	~	χ γ
ģ	-00-	-co-	-co-	-co-	-0-	-co-	ç	-00-	-co-	2	z
ž Ž	Ż.	-HN-	-Z-F-	-NH-	Ϋ́	- N	후	-NH-	-HR-	W	₩ I
C SO ₂ N(Ph) ₂	G-N-SO ₂ N(Bu) ₂	SO ₂ NMe ₂	о м водині(снуден)	C SO ₂ NHPh	CI SO ₂ NH(IBu)	CI SO ₂ NHM ₀	S SO ₂ NI(CH ₂) ₂ Ph) ₂	SO ₂ NI(ICH ₂₎₂ Ph) ₂	S — SO ₂ N(Ph) ₂	−(A)C _R ⁵	A RS
			,	'	,	•	١.		•	m.p.	

表-34

PCT/JP02/13059

189- 194	CI'N O-SOMe	Ž Ž	-co-	-NH-	Ż Ż	Ξ	Me	Me	Мө	1-340
192- 198	CI N SO,Me	ż	-00-	Ž	ż	Ξ	X e	<u>X</u>	M _e	1-339
186- 191	SZ CH W.	-NH-	-co-	-Z-Y-	Ż Ż	Ξ	J-Pro	W.	Me)	1-338
PEB777	F O	¥	, Ġ.	봋	-H-	Ŧ	Me	Me	Me	1-337
226- 230	o z	Ä Ä	-co-	NH.	-NH-	Ξ	i-Pro	Me	Me	1-336
240- 244	2 Z C	-NH-	-co-	'n.	-NH-	x	Мө	Me	S S	1-335
224- 229	CI N O-S-Me	-NH-	-co-	-NH-	-NH-	Ξ	ew.	M ₀	Me	1-334
150- 153		Ž Ž	-00-	₽.	ı,	I	l-Pro	Me	X e	1-333
756772	Q V.Me	-NH-	-0-	-NH-	고무	н	Me	We	Me	1-332
	CI-N SO ₂ NI(CH ₂) ₂ Ph) ₂	Ż Ż	-co-	-HN-	-Ä.	I	Me	θМ	Me	1-331
Э. Б	-A) R.	٧	7	γ	×	짇	Ω.	R ₂	꼬	爽施例
	A R ⁵	W		R ⁴ χ z	X ₁	z	Z Z	R. N. A		
						2	•			

	- 1									VMI I		l
1-350	1-349	1-348	1-347	1-346	1-345	1-344	1-343	1-342	1-341	奥施例		
Eţ	<u>₹</u> -{_}	Ph	Me	Bn	Ξ	Bn	Bn	<u>×</u>	Μe	짇		
Ξ	Me	· &	Me	Me	Me	X 0	X e	₹ 6	X e	R ₂	R ₁ N R ₂	
Me	Me	Me	eW →	i-Pro	i-Pro	i-Pro	l∸Pro	l-Pro	Me	R ₂	Z 72	
Ŧ	Ξ	I	Ξ	н	I	н	Ξ	エ	π	₹.		1
Ż.	ᅺ	-NH-	부	-HN-	- NH-	ᅺ	-NH-	-NH-	-N.H.	×	X	嵌
ż	N N	-NH-	-NH-	-FR-	Ž	Ž Ž	-NH-	-NH-	-NH-	~	Z Y	- 3
ĊĢ	çọ	Ċ	-co-	-co-	-co-	-co-	-co-	-co-	çọ	7	E	5
Ż Ż	Ż Ż	보	Ż Ż	Ž Ž	ž	ž Ž	ž	Ż Ż	ż	₹		
2 2 2	Ω-Z- Z- Ω-Z-		2-Z-2					9-√2 2 2 2	ν η.Pro CI	-(A)C _R 6	A R ⁵	
195.3-	257.1- 259.0	237.9- 239.4	PEBZYZ	223.0- 226.0	257.0- 260.0	PEBファス	127.0- 135.0	254.0- 259.0	,	m.p.		

139

¥ 203.0-207.0 192.0-195.0

1-360

Νe

₹ e

i-Pro

I

¥

ż

င်

141

1-359

ŏ ⊕

<u>×</u>

Σe

I

¥

¥

238.0-241.0 195.0-198.0

¥ ż

င္ပ် င်ဝှ

¥

200.0-205.0

1-366

Κe

Χe

i-Pro

I

-CH2-

ž

ç

보

214.5-219.0

1-367

N W

Mθ

ĭ e

Me -NH-

-NH- -CO- -NH-

254.0-256.0

1-356

Me

Μe

.Pro

x

-NH-

1-357

Μe

X e

ĭ e

I

ż

¥

çọ

1-358

Μe

Χe

i-Pro

I

Ž.

¥

1-355

Μ

X e

Ϋ́

I

-NH-

1-354

Χe

∑

l-Pro

I

Ž

Ż.

¥

-0-

Ż

241.0-243.0

1-365

皿

ĕ

Μe

I

ż

¥

င္ပံ

¥

237.5-241.0

င္ပံ ģ ¥

216.0-218.0

1-364

I

×Θ

Χe

I

¥

-N.Y.

ç

¥

PEH772

¥

¥

231.0-233.0

1-363

ĕ

Χe

i-Pro

I

¥

÷ Ņ

-CO- -NH-

195.7-198.4

င္ပံ -co

NHż ¥

I ¥

₹ \^8

I

<u>₹</u> I Ż.

ĕ Μe

. <u>X</u>

X e

Σe

1-353 1-352 1-351 Χe

爽施例 ᅍ

-NH-

-co

¥

PEBOOR

1-361

Μe

1-Pro

I

ż

ż

-co-

ż

PEB772

PEBJ7X

1-362

Χe

Μe

Μe

I

¥

¥

င်ဝှ

봎

221.4-225.0

짆

짆

진

×

~

7

٤

P.R.

m.p.

実施例

찟

짆 , B

忍

잗

×

٤

D R

т. Р.

`X--- Y---- Z ---- W

₽

. X ---- X ----- X ----

表-36

WO 03/051876

表-37

PCT/JP02/13059

PCT/JP02/13059

(與施例2-1)

ジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [3 ー (tert-プトキシメチル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b]ヒリ

- ー5ーメチルフェニル] 尿紫
- a) 3ープロモメチルー5ーメチル安息番酸メチル
- アゾビスインプチロニトリル(926mg)を加え、終夜加熱還流した。 0 m L) 裕液にN-プロモスクシンイミド (27.9g) と2,2'-3,5-ジメチル安息香酸メチル (23.8g) の四塩化炭素 (20
- 5 液を酢酸エチルーnーヘキサン系溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマ 反応被を放冷し、析出した固体を適去し、母液を濃縮した。得られた残 として存れ。 トグラフィーで精製することにより標題化合物(26.9g)をオイル
- b) 3 (tert-ブトキシメチル) 5 メチル安息香酸to

5

- rtープチル チル (1.0g) のtertープタノール (20mL) 溶液にtert 液を濃縮し、10%クエン酸水溶液を加えた後、エーテルで抽出して水 ープトキシカリウム(1.85g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応 契施例2のa)で得られた3ープロモメチルー5ーメチル安息番酸メ
- 20 とにより標題化合物の粗生成物(1.02g)をオイルとして得た。 及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮するこ
- 3ー (tert-プトキシメチル) -5-メチル安息香酸
- メチル安息香酸 tertープチル (1.02g) をメタノール (10m 実施例2のb) で得られた3- (tertープトキシメチル) -5-

25

水溶液 (3 m L)を加え、室温で終夜捌拌した。反応液を濃縮し、氷冷 水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮すること 下で10% クエン酸水溶液を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、 L)とテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、4N水酸化リチウム により標題化合物の粗生成物(868mg)をオイルとして得た。

3- (tert-プトキシメチル)-5-メチル安息番酸アジ

いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標題化 ルホスホリルアジド (0.9mL) とトリエチルアミン (0.6mL) 酸ナトリウムで乾燥後、磯柏し、酢酸エチルーn-ヘキサン系溶媒を用 を滴下し、室温で2時間機拌した。反応液に水を加えてエーテルで抽出 し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄した。硫 メチル安息香酸(868mg)の酢酸エチル(6mL)溶液にジフェニ 実施例2のc)で得られた3-(tert-プトキシメチル)-5

5 合物 (134mg)を得た。

ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー[3-(tertープトキシメ チル) -5-メチルフェニル] 尿索 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]

5 洛嶶 (1mL)を1H-6-ヒドラシノ-1,3,4-トリメチルピラ 0°Cの油浴下で1時間加熱概拌した。反応液を放冷し、半贯のトルエン メチル安息香酸アジド(127mg)のトルエン(2mL)溶液を12 mL)溶液に氷冷下で滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮して、 ゾロ[3,4-b]ビリジン(0.050g)のテトラヒドロフラン(4 実施例2のd) で得られた3- (tert-ブトキシメチル) -5-

8 タノール=9:1)により幇製することにより標題化合物(66mg) シリカゲル分取苺層クロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メ

m. p. 212-217°C

(実施例2-2から2-13)

25 部を修飾した方法によって実施例2-2~2-13の化合物を得た。得 られた化合物を表38および表39に示した。 実施例2-1に記載の合成方法およびそれに準ずる方法またはその一

表-39

WO 03/051876

表-38

2-10	2-9	2-8	2-7	2-6	2-5	2-4	2-3	2-2	2-1	爽施例		
\$-{_}-	子	₹ 0	Mθ	× e	Σo	Me	Me	Me	<u>\$</u>	<u>ت</u>	. z	
X e	X e	X ₀	X 0	Mo.	M.	Me	X e	<u>×</u>	X e	73 —	R. N.	~~
X _e	Μθ	i-Pro	X _e	i-Pro	M _O	1-Pro	Me	l-Pro	X _e	₽.	z/\	} −≂ૃ
Ŧ	I	Ξ	I	Ξ	Ι.	I	I	I	H	R،	×	7 <u>7</u>
Ž Ž	Ž Ž	ż	Σ̈́	ž	-X	-X	¥	ž Ž	Ϋ́	×	х т z	
Ż Ŧ	고	Ž Ž	Ż Ż	-H-	Ż Ż	-NH-	-HN-	Ž¥.	¥ Z	~	2 -	
Ç	Ċ	-00-	-co-	-00-	-co-	-00-	-00-	-co-	ĊO-	2	Vi	
Ż	ż	Ž Ž	-HN-	-NH-	-NH-	-NE	구 기구	-NH-	¥	8	(2)	
۵-۲ <u>۲</u>	Ω- ∑	C N OMe	CI.NOMB	S CI	SOMO	S Br OMe	S Br OMe	*-	¥-⊙	(A) R.	R ⁵	
262- 266	270- 272	PEB7xl	223.0- 227.0	PEBOPZ	PEhJzì	Pt\$7pl	. ፆቲዜንን ג	PEB7x2	212.3- 216.6	э. Б		
	<u> </u>											

糖品 01		
9		
2	RI N P2	
RI ×	Z - 72	
2	×	l
×	ΥΥ	
≺	2	
7	Y Z W	
٤	(*)	۱
	R. R.	
3.0	·	

2-13	2-12	2-11	突施例	
# T	пв	H3	R,	R
₹	θМ	н	R3	Z N
<u>₹</u>	θ.	θW	£3	2
I.	I	Ξ	Z.	× R
후 고	-F	-HN-	×	χ*
-NH-	-NH-	-H-	Υ	Z -
-co-	-co-	-co-	2	₩ -
Ž Ž	-NH-	-NH-	\$	(*)
Ω-×-Ω	Ω-{Σ-} Ω-Σ-Ω	Q-\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	-(A) ^{R5}	R ⁵
PEB777	236- 238	241- 242	л.p.	

爽施例3

(実施例3-1)

5 Ç フェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 (36 mg) を酢酸エチル (1. ジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4-フルオロ シンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (4ーフルオロ フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿禁 メタンスルホン酸塩 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b]ピリ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリ

押する。生じた結晶を適取し、ジイソプロビルエーテルで洗浄し、60°C $5\,\mathrm{mL}$)に懸濁し、メタンスルホン酸($5\,\mu\mathrm{L}$)を加え、嘉温で $1\,\mathrm{HB}$ で減圧乾燥することにより標題化合物(38mg)を得た。

m. p. 210-214°C

15 (夷施例 3 - 2 ~ 3 - 4 2)

得られた化合物を表40及至表44に示した。 奥施例3-1と同様にして、奥施例3-2~3-42の化合物を得た。

3-10	3-9	<u>ဒ</u> -8	3-7	3-6	3-5	3-4	3-3	3-2	3-1	施例	
χo	X e	Χe	Me	Mθ	Mo	Me	Me	Me	Ме	R۱	
M.	M e	Me	Me	Me	Σ	Μe	Μe	ĕ	Me	R2	P. Z. Z. Z
i-Pro	I-Pro	i-Pro	i-Pro	i-Pro	I-Pro	. X	X e	. M	Мө	RJ	
Ξ	Ŧ	I	I	Ξ	Ξ	Ξ	I	Ξ	Ξ	R.	
Ż Ż	Ž	Ť.	Ž.	Ž.	¥	-HA	NH-	. ¥	NH-	×	X: R
-NH-	Ž	Ť Ž	-NH-	- 7 - - 1 - 1 - - 1 -	Ż Ż	Ž Ž	, , ,	¥-	-NH-	Υ	R ⁴ χ z
-co-	ĊĢ-	-ÇĢ	-¢o-	-co-	-co-	-co-	-co-	-co-	-co-	2	z ,
-NH-	ž.	-HR	-NH-	-NH-	Ž Į	Ť.	¥	-NH-	-NH-	w	 ₩
CI N CF	2 × × × × ×	S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		TON CO	Ω - Z - Ω Ω - Z - Ω	Ω , Σ Ω , Ω	Ω × Ω Ω × Ω	Ω	TYN F	-(A)(R ⁵	A R5
メタン スルポン 酸塩	メタン という という という という という という という という という という	メタン 入場おン 配は垣	メタツ スルギン 配数値	メタン スルホン 酸塩	メタン (AMX) (Mation)	ともい でも 記 を 記 を 記 を 記	ががいる。	メタン できれび 配り組	メタン スルホン 配・塩	苗	
PEBJ72	168.1- 175.7	7616777	PE#777	PEB777	172.1- 179.2	224.4- 230.4	230.8- 234.6	213.9- 217.4	210.0- 214.0	m.p.	

3-15

ĭ e

ĕ

Μe

I

¥

¥

င္ပံ

Ž

ソタン スルカン ひまか 田砂塩

232.0-

3-14

Me

Μe

i-Pro

I

Ż.

Ϋ́

ģ

¥

3-13

Me

ĕ

Μ

I

¥

¥

ç

¥

メタン 入場本) 170.0-設は 175.0 メタン 入り本) 181.0-百分は 187.0

3-12

Me

₹

}-Pro

I

¥

Ż

ç

¥

メタン 2.645/ (

167.0-

3-17

Me

Χe

i-Pro

I

ż

¥

င္ပံ

¥

西藤

220-225

ĕ

₹

I-Pro

Ξ

ż

¥

ço

ż

138.0-

3-20

X e

×Θ

i-Pro

Ξ

÷ ×

ż

င္ပ်

ż

215-219

Μe

Χe

i-Pro

I

ż

¥

ç

¥

0-X-

酒酸石油

201-204

Me

ĭ

<u>₹</u>

I

¥

ž

ç

¥

前國

PEBOZZ

148

147

WO 03/051876

寅施饱

ᅍ

징

징

진

٤.

-A)R

э.р.

3-11

Χe

ĕ

Χe

I

ż

¥

ç

Ļ ₩

AcFa メタン 入ルボン 酢塩

PEBファス

PCT/JP02/13059

喪一43

3-30	3-29	3-28	3-27	3-26	3-25	3-24	3-23	3-22	3-21	突施例	
Me	Ме	Me	Me	Me	Me	Me	Мө	Me	X e	פא	
ΘW	Μe	M _O	θW	Me	Me	Мe	Me	Me	₹ 0	R2	R. N.
i-Pro	l-Pro	Me	1-Pro	l-Pro	l-Pro	Мв	θ.	1-Pro	i-Pro	R3	
Ξ	I	I	Ξ	н	I	Ξ	I	I	I	R4	z
Ä	-HN-	-HR-	-HN-	-F	СН2-	꾸	-HN-	ĮN Į	¥ Z	×	x
Ä Ä	-HN-	-NH-	-N.H.	Ť Ž	축	- F	-HN	N T	-HN+	٧	Υ
-ċo-	çọ	Ċ	ç	-ċo-	ģ	-ċo-	Ċ	-Ċ	-60-	7	2
Ž	-NH-	Ż.	-NH-	-NH-	Ä N	Ž Ž	-KH-	-HN-	-NH-	₩.	W
a Contraction	C C NHCOPH		ر ا	+ -		Q N nPro	5-₹} 5-₹}	N. J.	_	-(A) ^{R5} _R 6	A R ⁵
メタン JAAン酸 塩	メタン スル本ン配金 1塩	メタン・ スルホン西登 塩富	XP) XBな動 語	19ツ 7.84ツ翻 垣	メタン スルホン配設 1塩	スタン 類C44が 道	メタン 7.84ン配 垣	メタン スあれり 酸 塩	ペンセ゚ン スルホン酸 塩	龂	
PE\$27	PEB77	PE#77 2	PE#27	206.0 208.5	PE#77	182.0 - 185.5	194- 197	203- 208	229- 232	n.p.	
								-			

3-40	3-39	3-38	3-37	3-36	3-35	3-34	3-33	3-32	3-31	寅施例	
<u>₹</u>	X e	ě Š	Ϋ́	Χe	χ	MΘ	Σ Σ	X e	Me	Ŗ	
X e	<u>₹</u>	X e	Χe	X o	Σe	Χe	Мe	Š	X 0	R2	R N N
i-Pro	l-Pro	l-Pro	Me	Me	i-Pro	Ме	Me	I-Pro	Me	R3	Z Z Z
Ξ	I	Ţ	π	I	I	Ŧ	I	I	H	R.	Z / Z
Ž	-NH-	-HN-	-HN-	-HN-	-HN-	-HN-	-HN-	-HN-	-HN-	×	×i R
NH.	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	-NH-	۲	R4 XY
-00-	-00-	-co-	-00-	-00-	-co-	-co-	-co-	-co-	-co-	7	Z Y
Ž.	-NH-	-HN-	-HN-	-HN-	-HN-	-HN-	-NH-	-NH-	-NH-	W	
S _C CI	CN SO ₂ Ma	SOMe	SO ₂ Ma	SOMe Ci		CI NHCOM		CI N (Me) 2	N O OEI	-(A)C _R ⁵	A R5
メタン 入みおご 配金塩	メタン スルポン 酸値	メ9ツ スルポン 西g 毎	メタン スルホン 酸塩	メタン スルキン 酸塩	メタン (本ルズ) (本) (本)	x9ン びあい 酸値	ともだります。 できる 日本 日本 日本 日本 日本 日本 日本 日本 日本 日本 日本 日本 日本	メタン (され) (登塩	メタン 入ル ホン 酸塩	摳	
166.8- 174.6	PEBJAZ	アモルファス	199.0-203.0	175.0- 179.0	PEBJPX	アモルファス	アモルファス	アモルファス	203.0- 208.0	m.p.	

149

150

表一44

(媒理試験)

試験例(1):hAGR16発現CHO膜に対する³H-Sph-1

- P結合抑制試験

S

hAGR16発現CHO細胞をダルベッコ改変イーグルMEM(成グルコース、10%ウシ胎児血濟、10μg/ml ビューロマイシン)培地中で培養し、細胞が密になった時に無血清培地(0.3%ウシ血清アルブミン、ダルベッコ改変イーグルMEM、低グルコース)に交換し、一晩培養した。その後細胞をはがし、デフロンホモジナイザーで破砕した後、100,000Gで1時間×2回組造心を行った。得られた膜画

ō

分を原結保存し、以下の実験に用いた。被検物質(最終DMSO(Dimethyl sulfoxide)被検物質(最終DMSO(Dimethyl sulfoxide)激度は1.0%)125µlを24欠プレートに添加した後、3H標識15 Sph-1-P(最終強度2nM)を125µl添加した。最後に、hAGR16発現CHO順(最終強度100µg/well)を250µ1添加した。4°Cで2時間提昇後、ハーベスター(PACKARD)でGF/B フィルターにトラップした。これを乾燥後、マイクロシンチを添加し、Top Count (PACKARD)で放射活性を測定し

わりに最終濃度10μMの非標識Sph-1-P添加(Nonspecific binding)の場合の放射活性値の差を100%とし、被検物質の放射活性の抑制率からIC。を求めた。

試験例(2):Sph-1-P刺欲ヒト正常肺線維芽細胞(HLF)

5 增殖抑制試験

HLF (2000cells/200μ1/well)を96穴プレートに捲き込み、RPMI1640 10%ウシ胎児血湖培地を用い、37℃で2日間培養した。その後、PBS (Phosphate Bufferd Saline)で細胞を洗浄後、ウシ胎児血湖を含まない0 RPMI培地に交換し、1日培養した。さらに、被検物質(最終温度10.1%)8μ1を添加した後、5ph-1-P (最終温度1μM)を50μ1添加した。18時間後に3H標識チミジンを添加し、さらに6時間後、ハーペスター(PACKARD)でGF/Bフィルターにトラップした。これを乾燥後、マイク

15 ロシンチを50μ1添加し、Top Count (PACKARD)で放射活性を測定した。被検物質の活性は、化合物非添加群に対して50%の放射活性を示す値をIC。。として評価した。

上記試験例(1)~(2)の試験結果を表45~表49に示した。

binding)の場合と化合物の代

20

た。化合物無添加 (Total

寅簡例

試験例(2) HLF 增殖抑制 ICso(µM)

0.20

表-45

VO 03/051876

表-46

1-99	1-98	1-96	1-95	1-92	1-91	1-89	1-88	1-87	1-86	1-85	1-84	1-83	1-82	1-80	1-78	1-74	1-73	1-72	1-71	1-70	1-69	1-68	1-67	1-66	1-65	1-64	1-62	1-61	1-60		寅施例	
9100	0.023	0.44	0.15	0.027	0.61	0.043	0.84	0.085	0.035	0.082	0.093	0.56	0.26	0.44	0.12	0.040	0.42	0.076	0.560	0.038	0.046	. 0.026	0.051	0.029	0.036	0.78	0.051	0.097	0.020	IC ₅₀ (μM)	hAGR16	試験例(1)
•	,		1	0.16	•	0.12	•	•	•		-	•	•	•	•		-	-	-	_	-	•	•	-	-	•	-	-	•	ICso(µM)	HLF 增殖抑制	試験例(2)

献級例(1)
hAGR16
ICso[µM)
0.014
0.038
0.027
0.31
0.16
0.15
0.023
0.025
0.025
0.025
0.023
0.023
0.038
0.023
0.023
0.038
0.023
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.038
0.056
0.043
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056
0.056

0.067

0.13

0.059 0.051 0.042

15

Č.	3	
۰	_	

表-47

試験例(1)	•	0.051	1-367
試験例(1)	•	0.021	1-366
試験例(1)		0.038	1-365
財験例(1) hAGR16 ICso[µM] 0,016 0,019 0,073 0,01 0,034 0,044 0,039 0,033 0,039 0,043 0,043 0,044 0,024 0,024 0,024 0,028 0,024 0,028 0,029 0,033 0,11 0,031 0,031 0,031 0,031 0,031 0,032 0,031 0,032 0,033 0,11 0,032 0,033 0,11 0,032 0,033 0,011 0,032 0,033 0,011 0,032 0,033 0,011 0,032 0,033 0,011 0,032 0,033 0,011 0,032 0,033 0,011 0,032 0,033 0,011 0,032		0.025	1-364
試験例(1)	1	0.045	1-361
試験例(1)		0.053	1-360
試験例(1)	•	0.25	1-359
試験例(1)	i.	0.032	1-358
試験例(1)	1	0.11	1-357
試験例(1)	•	0.03	1-356
試験例(1)	ı	0.031	1-355
試験例(1)	•	0.022	1-354
試験例(1)	•	0.029	1-353
試験例(1)	1	0.028	1-352
試験例(1)	•	0.04	1-351
試験例(1)	ı	0.028	1-350
試験例(1) hAGR16 ICso[µM) 0.016 0.019 0.073 0.01 0.036 0.044 0.29 0.033 0.039 0.033 0.039 0.063 0.77 0.43 0.48 0.024 0.024 0.053 0.11	•	0.3	1-349
財験例(1) hAGR16 ICso[µM) 0.016 0.019 0.073 0.01 0.034 0.044 0.29 0.033 0.039 0.033 0.039 0.063 0.77 0.43 0.48 0.024 0.053	:	0.11	1-348
財験例(1) hAGR16 ICso[µM] 0.016 0.019 0.073 0.01 0.034 0.044 0.29 0.033 0.039 0.063 0.077 0.043 0.048 0.048	•	0.053	1-347
試験例(1) hAGR16 ICso[µM] 0.016 0.019 0.073 0.01 0.036 0.044 0.29 0.033 0.039 0.063 0.073 0.073 0.073 0.073 0.073 0.073 0.073	•	0.024	1-345
試験例(1) hAGR16 ICso[µM] 0.016 0.019 0.073 0.01 0.036 0.044 0.29 0.033 0.039 0.039 0.063 0.077 0.053	•	0.48	1-344
試験例(1) hAGR16 IC ₅₀ [µM] 0,016 0,019 0,073 0,01 0,036 0,036 0,044 0,29 0,033 0,039 0,039 0,039 0,043 0,77	1	0.43	1-343
試験例(1) hAGR16 IC ₅₀ [µM] 0,016 0,019 0,073 0,01 0,036 0,044 0,29 0,033 0,039 0,039		0.77	1-342
試験例(1) hAGR16 IC ₅₀ [µM] 0,016 0,019 0,073 0,01 0,036 0,044 0,29 0,033 0,039	•	0.063	1-336
試験例(1) hAGR16 IC ₅₀ [µM] 0.016 0.019 0.073 0.01 0.036 0.044 0.29 0.033	1	0.039	1-275
試験例(1) hAGR16 ICss(µM) 0.016 0.019 0.073 0.01 0.036 0.044 0.29	•	0.033	1-274
試験例(1) hAGR16 ICss(µM) 0.016 0.019 0.073 0.01 0.036 0.044	-	0.29	1-126
試験例(1) hAGR16 ICso(µM) 0.016 0.019 0.073 0.01	•	0.044	1-114
試験例(1) hAGR16 ICss(µM) 0.016 0.019 0.073 0.01	ā	0.036	1-113
試験例(1) hAGR16 ICss(µM) 0.016 0.019	•	0.01	1-111
試験例(1) hAGR16 ICss(µM) 0.016	•	0.073	1-102
試験例(1) hAGR16 ICso(µM) 0.016	•	0.019	1-101
武駿၅(1) hAGR16 ICso(μM)		0.016	1-100
試験密(1) hAGR16	ICso(µM)	ICso(µM)	
	HLF 增殖抑制	hAGR16	実施例
	試験例(2)	試験例(1)	

2-8	2-7	2-6	2-5	2-4	2-3	2-2		実施例	
0.016	0.091	0.026	0.17	0.014	0.070	0.95	· ICso(µM)	hAGR16	試験例(1)
0.38	-	_		-	•	-	ICso(µM)	HLF 增殖抑制	試験例(2)

表-48

表-49

۰							_		_		_					1
بر د-	3-16	3-15	3-11	3-10	3-9	3-8	3-7	3-6	3-5	3-4	3-3	3-2		実施短		
0.032	0.021	0.018	0.032	0.055	0.074	0.064	0.037	0.039	0.034	0.020	0.017	0.028	ICso(μM)	hAGR16	試験例(1)	1
•	0.031	0.058	•	•	-	•	0.17	0.052	•	_	-	_	ICso(µM)	HLF 增殖抑制	試験例(2):	

試験例(3):DMN肝炎試験

ა

与 (1m1/kg) した。被検化合物は、3、10、30mg/kgで 希駅したものを、試験開始から0、1、2、7、8、9日目に腹腔内投 $1日2回経口投与し、またポジティプコントロールとして抗TGF-<math>oldsymbol{eta}$ itrosoamine)を12μ1/m1となるように生理食塩水で SDラット(SLC 雄6W)に、DMN(N-Dimethyl n

ಠ

抗体2 mg/kgを0、3、7、10日目に静脈内投与し、14日目に解剖した。肝臓を摘出し、OH-Proline定量用に約100 mgの切片を切り分け、残りをホルマリン中に保存した。

OH-Proline定量測定は、以下のようにして行った。アセト5 ン中で2日間以上脱脂・脱水を行い、真空デシケーター内で乾燥させて乾重量を測定した肝切片を、テフロンライナーキャップ付ガラス試験管に入れ、5mlの6N HClを添加して118℃で24時間加水分解した。65℃で加温しながら窒素ガスを吹き付けてHClを蒸発・乾固した後、1mlの純水に溶解してOH-Proline定量用サンプル

- 10 とした。0.5 m1のサンブル溶液に3 m1のクエン酸ーリン酸級価溶液、0.5 m1の過ヨウ素酸溶液を加えて混和し、さらに1.75 m1のトルエン抽出液を加えて遅温で1時間振盪した後、1500 rp m、10分間遠心した。有機層0.6 m1を試験管に分取してエールリッと試薬0.15 m1を添加し、室温で45分間放置した後、565 nmの15 吸光度を測定した。OH-Proline最は、組織サンブルの乾燥質量で補正した値で示した。
- 上記試験例(3)の試験結果を表50に示した。

数15

hydroxy proline 國の抑制率(%) 3-15 52.8
実施例 肝臓乾燥単位質量あたりに含まれる

- 上記試験から明らかなとおり、本発明の新規ビラゾロビリジン化合物及びその製薬上許容される塩は、Edg-5レセプターに対して選択的に作用する。また、Sph-1-P刺激ヒト正常肺線維芽細胞の増殖を有意に抑制した。さらに、DMN肝炎モデルにおいても、コラーゲン(線維症の主な原因)に含有されるヒドロキシブロリン(OH-Prolime)の豊を有意に抑制した。
- 以上のことから、ピラゾロヒリジン誘導体(1)は、Edg-5レセ

プターが特異的に存在する血管平滑筋、腎臓、肺、肝臓、心臓、皮膚組織に関する治療薬、特にこれらの組織の線維化を防ぐ、優れた治療薬として有用である。

試験例(4):ラットα1Bに対する³Hーprazosin結合切

5 制試験 (in vitro) エーテル麻酔下、SDラットを放血致死させた後に肝臓を摘出し、0. 25Mサッカロースバッファー中ポリトロンでホモジナイズを行い、起遠心を行った (80000g、40分、4°C)。得られた沈殿を再皮同

バッファーに懸濶、同時にホモジナイズ、超遠心を行った。得られた沈10 腰をバッファーに懸濶し、α1B膜画分として凍結保存し、以下の実験に用いた。

被検物質 (最終DMSO機度は1.0%である) 250 μ1を24欠. フレートに添加した後、3Hーprazosin (最終機度0.3nM)を250 μ1添加した。最後にα1B膜画分 (最終機度200 με/w 15 e11)を500 μ1添加した。1時間30°Cでインキュベート後、ハーベスター (PACKARD) でGF/Bフィルターにトラップした。これを軟備後、Microscintを添加し、Topcount (P

- これを乾燥後、Microscintを添加し、Topcount (PACKARD)で放射活性を測定した。被後物質無添加(Total binding)および被検物質の代わりに最終濃度1μMのpraz osin添加(Nonspecific binding)との放射活性の免疫を100%とした。被検物質の活性を放射活性の抑制率からIC50
- 上記試験例(4)の試験結果を表51に示す。

として求めた。

- 	ب	LOO EX IT	-60
100 년	3-9		1-59
1001	3-8	- 구점 001	1-57
100 보노	3-6	- 100 1	1-56
100以上	3-4	100以上	1-55
100 以上	3-3	100以上	1-54
100 1시 노	2-5	100 1시 노	1-53
100以上	2-3	100以上	1-51
100 1	2-2	국 171 001	1-50
100 1시 1	2-1	T N 001	1-48
- 보세 001	1-102	- 1 전 001	1-47
100 1시 노	1-101	- 보 전 100 l	1-46
100 보	1-99	工7付001	1-45
100 보	1-96	100以上	1-43
100 1	1-95	上的100	1-42
100以上	1-92	100以上	1-41
干剂 001	1-91	국제 001	1-38
工771 001	1-89	工7年001	1-36
上河 001	1-88	工771 001	1-34
工7付 001	1-87	工剂 001	1-33
工7付 001	1-86	- 100 IX	1-30
100 以上	1-84	工76001	1-29
귀점 001	1-83	100 1시 노	1-28
100 1시 보	1-82	工710017上	1-27
工附 001	1-80	국전 001	1-20
100以上	1-78	工的 001	1-18
100以上	1-74	工771 001	1-16
干7付 001	1-73	100 보	1-13
크 100 1기 보	1-72	上河 001	1-12
工7付 001	1-71	100 보	1-11
100 1시 노	1-67	100 1년	1-10
100 1사 노	1-66	100以上	1-9
TM 001	1-65	100	1-6
국 전 001	1-64	100以上	1-4
TM 001	1-62	100以上	- 3
千河 001	1-61	100以上	Ξ
\sim		\sim	
	実施例	~	安施例
. 814.55宋1991 (4)		既験例(4)	

上記試験例 (4)の試験結果から、本発明の化合物が副作用としての 降圧作用を有さないことが分かる。

産業上の利用可能性

- 5 本発明によれば、スフィンゴシンー1ーリン酸受容体(Edg-5)
 が関連して起こる肝線維症、肺線維症、腎線維症、心臓線維症、皮膚線
 維症、助脈硬化症、短動脈血管撃植、喘息、腎炎、神経障害、末梢神経
 障害、慢性関節リュウマチ、全身性ループスエリテマトーデス(SLE)、 癌等の治療薬として有用な化合物を提供することができる。また、一般
 10 式(1)における環Aが、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいへテロ環残基又はC₂₋₁₂アルコキシアルキル基を有する ことにより、活性を上げることができ、かつ副作用である降圧作用を抑 制することができた。
- 15 本出願は日本で出願された特願2001-382398および特願2002-225343を基礎としており、その内容は本明細語にすべて包含するものである。

超米の常田

一段共 (1)

- ಠ S R'は、水界原子、C_{i-e}アルキル基、ハロアルキル基、置換されていて シ堪である) であり; いてもよいアリールオキシ茲又は監換されていてもよいアラルキルオキ **囮換されていてもよいアラルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、屋換されて** もよいアリール基、屋換されていてもよいアラルキル基又は一COR? (ここで、R7は、C1-6アルキル基、置換されていてもよいアリール基、
- ていてもよいアリール基であり; R²は、水菜原子、囮換されていてもよいC,-gアルキル基又は囮換され

クロアルキル甚又は留換されていてもよいアリール基であり; コキシ拡、C₂₋₆アルコキシカルボニル基、ハロアルキル基、C₃₋₇シ Rºは、水熱原子、超換されていてもよいC1-6アルキル丼、C1-6アル

- · 5 。アルキニル甚、ハロゲン原子、シアノ甚、ニトロ甚、ハロアルキル甚 アルコキシ甚、C₂₋₆アルコキシカルボニル甚、カルボキシル基、C₂₋ R 6 は、水素原子、C3-7シクロアルキル基、C1-6アルキル基、C1-6 R⁴は、水菜原子又は配換されていてもよいC₁-gアルキル甚であり;
- 8 $_2$ アルコキシアルキル茲又は一CONHR $^{\mathfrak g}$ (ここで、R $^{\mathfrak g}$ は置換されて いてもよいアラルキル甚、置換されていてもよいヘテロ環残基、 C2-いアラルキルオキシ苗、躍換されていてもよいアリール基、躍換されて 水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよ C₁₋₆アルキルアミノ苺、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ苺、アシル基
- 25 いてもよいアリール苺又は燃換されていてもよいアラルキル苺である

WO 03/051876

₆アルキニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基。 R®は、水素原子、C3-7シクロアルキル基、C1-8アルキル基、C1-8 アルコキシ基、 C_{2-6} アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、 C_{2-6}

- 5 いてもよいアリール甚又は世換されていてもよいアラルキル甚である) いてもよいアラルキル甚、置換されていてもよいヘテロ環残甚、C₂₋₁ いアラルキルオキシ基、置換されていてもよいアリール基、置換されて 水酸基、置換されていてもよいアリールオキシ基、置換されていてもよ C₁₋₈アルキルアミノ基、ジ (C₁₋₆アルキル) アミノ基、アシル基、 ₂アルコキシアルキル基又は一CONHR。(ここで、R®は置換されて
- カルポニル基である)である)、-O-、-N=、-CH=又は-CH は $-NHR^{10}$ (ここで、 R^{10} は、カルボキシル基又は C_{2-6} アルコキシ Xは、-N (R⁸) - (ここで、R⁹は、水繋原子、C₁₋₈アルキル基又 (R¹¹) - (ここで、R¹¹は、水紮原子又はC₁₋₈アルキル語である)
- 5
- 置換されていてもよいアラルキル甚、C₂₋₆アルコキシカルボニル甚、 Yは、-N (R¹³) - (ここで、R¹²は、水紫原子、C₁₋₈アルキル基 置換されていてもよいアリールオキシカルポニル基、 置換されていても
- 20 よいアラルキルオキシカルポニル蕗又は一CONHR¹³(ここで、R¹ ルキル基である)である)、=N一、一CH₂一、=CH一、一〇一、 ³は、匫換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいアラ - CO-又は単結合であり;
- Zは、-CO-、-CS-、 $-CH_2-$ 、-O-又は単結合であり;
- 25 基である) 、 - 0 - 、 - C 0 - 、 - C 0 N H - (但し、盥紮原子は環 A Wは、-N(R¹⁴)-(ここで、R¹⁴は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、 と結合する)、 $-CH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ (但し、炭素原子は現Aと結 もよいアリールオキシカルボニル**甚又はヘテロアリールC₁₋₈アルキル** 置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基、 置換されていて

合する) 又は単結合であり

は、二瓜結合又は一瓜結合であり;

で扱わされるビラゾロヒリシン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそ 環Aは、アリール基、ヘテロ環残基又はCュ-ァシクロアルキル基である

- れらの製菓上酢容される塩。 2. R²が、水菜原子、C₁₋₆アルキル基又は置換されていてもよいア リール堪ためり、
- ಠ コキシカルポニル基、ハロアルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基又は置 R ³ が、水穀原子、C _{1 = 6}アルキル基、C _{1 = 6}アルコキシ基、C _{3 = 6}アル

R⁴が、水素原子又はCi-゚ョアルキル基であり;

換されていてもよいアリール基であり;

コキシカルポニル甚、カルポキシル基、 C₂₋₆アルキニル基、ハロゲン R⁶が、水먺原子、C₁₋₈アルキル勘、C₁₋₈アルコキシ勘、C₂₋₈アル

- 5 原子、シアノ甚、ニトロ基、ハロアルキル基、C1-8アルキルアミノ基 ジ(C₁₋₈アルキル)アミノ甚、アシル基、水酸基、置換されていても **歰換されていてもよいヘテロ環残甚、C₂-₁₂アルコキシアルキル基又は** 換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基 よいアリールオキシ基、窟換されていてもよいアラルキルオキシ基、置
- 8 換されていてもよいアラルキル基である)であり; CONHR°(ここで、R°は面換されていてもよいアリール基又は置

コキシカルポニル蕗、カルポキシル蕗、C₂-。アスルキニル蕗、ハロゲン R º が、水쬤原子、C _{1 - e} アルキル基、C _{1 - e} アルコキシ基、C _{2 - e} アル 原子、シアノ甚、ニトロ甚、ハロアルキル甚、C ၊ - eアルキルアミノ甚、

25 ジ(C ₁₋₈アルキル)アミノ甚、アシル甚、水酸基、壁換されていても 置換されていてもよいヘテロ環残基、 C_{2-12} アルコキシアルキル基又は 換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、 よいアリールオキシ棋、蜃煥されていてもよいアラルキルオキシ基、置 CONHR® (ここで、R®は置換されていてもよいアリール基又は置

WO 03/051876

される塩、 ゾロヒリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容 換されていてもよいアラルキル甚である)である、辯求項1記娘のビラ

- ಠ 7は、C₁₋₈アルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されて のプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 いてもよいアラルキル基、C₁₋₈アルコキシ基、置換されていてもよい る)であり;R²が、C₁₋₈アルキル基又は留換されていてもよいアリー アリールオキシ基又は置換されていてもよいアラルキルオキシ甚であ ル基である、請求項1又は2記載のビラゾロビリシン誘導体若しくはそ R¹が、水素原子、C₁₋₆アルキル甚又は一COR⁷(ここで、
- いヘテロ環残基又はC2-12アルコキシアルキル基である、簡求項1又は の製薬上許容される塩。 2 記載のピラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれら R⁶が、懺換されていてもよいアリール基、置換されていてもよ
- 5 いてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロ環残甚又はC2-1 体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩 2アルコキシアルキル基である、精求項 4 記載のアラゾロアリジン誘導 R®が、水繋原子、C₁-gアルキル基、ハロゲン原子、置換されて
- R¹が、C₁-eアルキル基であり;
- 8 R²が、C1-8アルキル基であり;

R³が、C₁₋₆アルキル基であり;

R * が、水素原子であり;

ロ環残基又はC2-12アルコキシアルキル基であり; Rºが、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテ

25 Rºが、水素原子、C ₁₋₈アルキル甚、ハロゲン原子、置換されていても キシアルキル基であり; よいアリール甚、置換されていてもよいヘテロ環残茲又はC2-12アルコ

- CH (R11) - (ここで、R11は、水紮原子である) であり; Xが、-N $\left(R^{\,eta}
ight)$ - $\left($ ここで、 $R^{\,eta}$ は、水素原子であるight) 、- O - 又は

2が、一00一であり Yが、-N (R'²) - (ここで、R'²は、水紫原子である)であり;

Wが、-N (R¹⁴) - (ここで、R¹⁴は、水繋原子である)であり;

Ç が、一旦結合であり;

ラゾロヒリジン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製築上許 環Aが、アリール基又はヘテロ環残基である、簡求項1又は2記載のビ

ō **請求項6記憶のヒラゾロヒリジン誘導体若しへはそのプロドラッグ又は** Xが、-N(R°)-(ここで、R°は、水素原子である)である。

それらの製薬上許容される塩

-COOR1⁵苺(ここで、R¹⁵は、C₁₋₆アルキル苺、躍換されていて Rºが、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、C

15 もよいアリール結又は置換されていてもよいアラルキル甚である)、一 もよいアリール抵又は**留換されていてもよいアラルキル基である)、**C CONHR17基 (ここで、R17は、C1-8アルキル基、置換されていて もよいアリール茲又は留換されていてもよいアラルキル甚である)、一 NHCOR1e基(ここで、R1eは、C1-eアルキル基、置換されていて

8 25 ₁₋₆アルキルチオ甚、C₁₋₆アルキルスルフィニル甚、C₁₋₆アルキル は、C1-4アルキル基、置換されていてもよいアリール基又は置換され スルホニル甚、スルファモイル甚、 $-SO_2NHR$ 18 甚(ここで、R 18 R 19 は、C₁₋₀アルキル基、留換されていてもよいアリール基又は置接 ていてもよいアラルキル基である)、 $-SO_2N$ (R^{19})。基(ここで

されていてもよいアラルキル基である)、ジ(C1-6アルキル)アミノ テロ環残基であるか、あるいは C_{2-12} アルコキシアルキル基であり; る少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はへ **基及び置換されていてもよいアラルキルオキシ基からなる群より選ばれ** R゚が、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、ニトロ基、C - - 。アル

> リール甚又は置換されていてもよいアラルキル甚である)、一CONII R16基(ここで、R16は、C1-6アルキル基、電換されていてもよいア R16基 (ここで、R16は、C1-8アルキル基、置換されていてもよいア キル基、C _{1 - 8}アルコキシ基、C _{2 - 1 2}アルコキシアルキル甚、一COO リール基又は酲換されていてもよいアラルキル甚である)、-NHCO

5 **。アルキル甚、置換されていてもよいアリール甚又は置換されていても** キルチオ基、C₁₋₈アルキルスルフィニル**基、C₁₋₈アルキルスルホニ** リール基又は置換されていてもよいアラルキル基である)、 C₁₋₆アル R17基 (ここで、R17は、C1-8アルキル基、躍換されていてもよいア ル基、スルファモイル基、-SO₂NHR¹゚基(ここで、R¹゚は、C₁₋

よいアラルキル甚である)、 $-SO_2N\cdot(R^{10})_2$ 甚(ここで、 R^{10} は、

5 誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製媒上許容される塩。 基であるか、あるいは水素原子、C₁-。アルキル基、ハロゲン原子又は とも1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環歿 換されていてもよいアラルキルオキシ甚からなる群より選ばれる少なく てもよいアラルキル基である)、ジ(C ₁₋₈アルキル)アミノ茘及び図 C₁₋₈アルキル基、配換されていてもよいアリール基又は囮換されてい

8 基、C₁₋₆アルコキシ基及ぴニトロ基からなる群より選ばれる少なくと も1つの置換基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロ環残基 であるか、あるいは C_{2-12} アルコキシアルキル基であり; R⁶が、ハロゲン原子、ハロアルキル甚、水酸基、C₁₋₈アルキル

の置換甚で置換されていてもよい、アリール甚又はヘテロ環残甚である Rºが、ハロゲン原子、ハロアルキル基、水酸基、C1-0アルキル基、C 1-6アルコキシ甚及びニトロ基からなる群より選ばれる少なくとも1つ

25 しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。 ルコキシアルキル基である、間求項7記載のピラゾロビリジン誘導体若 か、あるいは水衆原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子又は C_{2-12} ア

R³、R⁴及び式

PCT/JP02/13059

で扱わされる囮換甚のビリジン環上の囮換位置が、R³がh位、R'がj

- S **導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。** で扱わされる殴換基が j 位である、請求項 9 記載のピラゾロビリジン語
- 誘導体若しくはそのプロドラッグ义はそれらの製薬上許容される塩。 現 A がアリール基である、 簡求項 1 0 記載の ピラゾロビリシン
- ಠ ソロビリジン誘導体岩しへはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許名 **類Aのアリール基がフェニル基である、韓求項11記娘のビラ**
- ン誘導体若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製浆上許容される塩。 される塩。 環Aのヘテロ環残甚がビリジル基、チアゾリル基又はチェニル 環Aがヘテロ環残拡である、静水項10記憶のピラゾロビリジ
- 15 基である、 類求項 1 3 記載のピラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロ ドラッグ又はそれらの製菓上許容される塩。
- グ又はそれらの製薬上許容される猫。 4のいずわかに記載のピラゾロビリジン誘導体若しへはそのプロドラッ R 6 が C 2-13 アルコキシアルキル基である、請求項 1 0 乃至 1
- 8 ラッグ又はそれらの製浆上許容される塩。 至 1 4 のいずれかに記憶のビラゾロビリジン誘導体若しくはそのプロド R5が微挽されていてもよいアリール基である、繭水項10乃
- 乃至14のいずれかに記載のヒラソロビリジン誘導体若しくはそのプロ R゚が置換されていてもよいヘテロ環残基である、 請求項 10
- ドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

ロロー4ーフルオロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿繋 Nー [(1 H ー 1,3,4 ートリメチルヒラゾロ [3, 4 ー b] ヒリジ [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2- (3-ク N-[(1H-4-イソプロビル-1,.3-ジメチルビラゾロ

ソー2ーイル) 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (5ーメチルー4ーフェニルチオフェ

Ś

ンー6-4ル)アミノ]-N'-(5-200-4-7ェニルチオフェN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ソー2ーイブ) 候業

- 5 N-[(1H-4-インプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3 ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 - b] ヒリジン- 6 - イル) アミノ] - N' - [3 - クロロ - 5 - (ヒ
- 15 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3ージメチルピラゾロ[3, 4]]リジンー4ーイル) フェニル] 尿森、 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿索、 _ b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-·(4-クロロフェ

8 ン-6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3-2)ロロー4-フルオロフ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-(5-メチル-4-フェ N - [(1H -4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿索

25 N-[(1H-1,3,4ートリメチルヒラゾロ[3,4-b]ヒリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2-クロロフェニル) チアゾニルチオフェンー2ーイル)尿紫、

N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]ールー4ーイル] 尿紫、 **−b] ヒリシン−6−イル) アミノ] −N'−[2−(2−クロロフェ**

25

PCT/JP02/13059

PCT/JP02/13059

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿繋

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

- S オロメチル) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素 N-[(1H-4-4)プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]- b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2- (4- (トリフル
- アゾールー4ーイラ] 尿紫 ンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-ヒドロキシフェニル) チ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

5

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (4-ヒドロキシ

5 紫斑 ンー6-4ル) アミノ]-N'-(4-7ェニルチオフェン<math>-2-4ル) N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]]ソー2ーイブ) 尿紫 ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー(4ーフェニルチオフェ

- 20 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]]ークロロフェニル) ビリシンー4ーイル] 尿紫 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2-クロロー6- (3**
- ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2-クロロー6- (3-クロロフェ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリシ

25

コラ) アコジソー4ーイラ] 戻案、

N-[(1H-4-4)プロピルー1、3-ジメチルピラソロ[3, 4]クロロフェニル) アリジンー4ーイル] 尿紫 **b] ヒリジンー6ーイル)アミノ] ーN'ー[2ークロロー6**ー(4

Nー[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

ニル) アンジンー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2-クロロー6-(4-クロロフェ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (2

ークロロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫

ソー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2-クロロー6ー (2-クロロフェ **リル) アシシソー4ーイル] 原紫、** N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

5 ンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-フルオロフェニル) チア ゾールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (4ーフルオロフ

- 5 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー[2-(4-tertープチルフェニ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ル) チアゾールー4ーイル] 尿紫
- 20 ブチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿緊 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (4ーtertー
- チアソールー4ーイル] 原紫 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラソロ[3,4-b]ビリジ ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3,5-ジクロロフェニル)

25 ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2-(3,5-ジクロ

ソー6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3-クロロー4 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラソロ[3, 4-b] ヒリジ フルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿染

リルチオレェンー2ーイル) 阪蛛 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (5ークロロー4ーフェ

ソー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2-(4-クロロフェニル) -5-メチルチアゾールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ

ニル) - 5 - メチルチアゾール- 4 - 4 ル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (4ークロロフェ

j ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2- (3-クロロフェニル) チアゾ N — [(1H — 1, 3, 4 — トリメチルピラゾロ [3, 4 — b] ヒリジ ールー4ーイル] 尿紫、

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿索、 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4]]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3ークロロフェ

5

ンー6ーイル) アミノ] -N' -[2-(3,4-ジクロロフェニル) N ー [(1H – 1, 3, 4 – トリメチルピラソロ [3, 4 – b] ヒリジ チアソールー4ーイル] 尿紫

20

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリシ ンー6-イル) アミノ]-N'-[2-(4-メチルフェニル) チアゾ ロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿索、 ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (3,4ージカロ

25 N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]ニル) チアゾールー4ーイル] 尿森、 **ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ー(4ーメチルフェ**

ーラー4ーイラ] 尿紫、

N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (ヒリジンー4ーイル) チアソ

ールー4ーイル] 尿繋

イル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラプロ[3, 4]]ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー (ヒリジンー4ー

リジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6-イル) アミノ] -N'-[2-(2-クロロー6-メトキシビ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

S

ーメトキシピリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(2-クロロー6

ಠ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4 ーエトキシフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿素

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

5 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2-クロロー6- (4-エトキシフ **ゖリラ) ガンジソー4ーイラ] 灰紫、**

ニル)チオフェンー2ーイル]尿素、 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (3ークロロフェ N-[(1H-1,.3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ

20 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]クロロフェニル)チオフェンー2ーイル]尿紫 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3**

25 5 一ジクロロフェニル) アリジンー 4 ーイル] 尿紫、

b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6-(3,

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

ロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 ソー6ーイル) アミノ] −N' − [2−クロロ−6− (3,·5−ジクロ N-[(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジ

N- [(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ [3, 4-b] ビリジ

ンー6-イル)アミノ]-N'-[2-(4-ニトロフェニル)チアゾール-4-イル]尿媒、

N-[(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4 -b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(4-ニトロフェ

ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 N- [(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3-ニトロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-1, 3, 4-)] メチルピラゾロ [3, 4-b] ピリジ [3, 4-b] ピリジ [3, 4-b] アミノ[3, 4-b] ピリジ

ゾールー4ーイル] 尿紫

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラソロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-メトキシフェニル)チアソールー4-イル] 尿熱、

15 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(3-フルオロフェニル)チアソールー4-イル] 屎然、

N-[(1H-4-インプロピルー1、3ージメチルピラゾロ[3、4-b] ピリジンー<math>6-イル) アミノ]-N'-[2-(3-フルオロフ)]

20 ェニル) チアソールー4ーイル] 尿媒、 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラソロ[3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2-(2-フルオロフェニル) チア

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,425 -b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-(2-フルオロフェニル)チアゾール-4-イル] 尿紫、

ソージー4ーイラ」原鉄

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(チオフェン-2-イル) ビリジン-4-イル] 炭素、

Nー[(1H−1,3,4−トリメチルビラゾロ[3,4−b]ビリジ

ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-200-6-(チオフェン-2-4) ピリジンー4-4ル] 尿紫、

 $N-[\;(1H-4-4ソプロビルー1,\;3→ジメチルビラソロ[3,\;4]$

5 -b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-(3-ニトロフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿熱、

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロー4-(4-クロロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫、

10 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4-クロロフェニル)チオフェン-2-イル] 尿禁、

15

N- [(1H-4-インプロピル-1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジンー6-イル) アミノ] -N'- [5-クロロー4-(2:-クロロフェニル) チオフェンー2-イル] 尿紫、・

Nー[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジ

20 ソー6ーイル)アミノ]ーN'ー[5-クロロー4ー(3-クロロー4ーメトキシフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫、

N-[(1H-4-インプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[5-クロロー4ー(3-クロロー4-メトキシフェニル) チオフェンー2-イル] 尿霖、

25 Nー[(1Hー1,3,4ートリメチルビラゾロ[3,4ーb]ビリジンー6ーイル)アミノ]ーN'ー[5ークロロー4ー(4ーメチルフェーn)エナコーソークーノ n,1 モサ

N-[(1H-4-4ンプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジンー<math>6-4ル) アミノ]-N'-[5-クロロ-4-(4-1)]

ーメチルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫

ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5-クロロー4-(4-7)ルオロフ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、

- S ーフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿繋、 -b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [5-クロロー4- (4 N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]]
- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)

ō

N-[(1H-4-イソプロヒル-1, 3-ジメチルヒラゾロ[3, 4]]チアゾールー4ーイル] 尿紫 オロフェニル) チアゾールー 4ーイル] 尿索 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3, 4ージフル

5 ンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿黙、 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b] ヒリシ

ロメチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-4-4ップロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ー(3ートリフルオ

20 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (2, 3, 5ートリフルオロー N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ 4, 6ージメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紮

25 リフルオロー4,6ージメトキシフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (2, 3, 5-ト

ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3-7)ルオロー4-メチルフN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ビリジ ェニル) チアゾールー4ーイル] 原数:

> N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]- b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3-フルオロ

N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b] 4ーメチルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素 ベリジ

ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-(4-プロモフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫

Ç

- ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]**b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'- [2- (4-プロモフェ**
- ಠ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2- (3-クロロー4-メトキシフ

15 ーメトキシフェニル) チアソールー4ーイル] 尿黙、 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4] · b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-クロロ-4

N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ ェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6-4ル) アミノ] -N'-[5-900-4-(2-7)ルオロフ

N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4]]-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [5-クロロ-4- (2

- 8 ーフルオロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫
- N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3ージメチルビラゾロ[3, 4]](トリフルオロメチル) フェニル) ビリジンー4ーイル] 尿森 ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー $[.2-9 \Box \Box -6 - (3$
- 25 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ オロメチル) フェニル) ピリジンー4ーイル] 尿森 6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (3- (トリフル
- N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3

チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3,5-ジフルオロフェニル)N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ークロロー4ーフルオロフェニル)チオフェンー2-イル]尿素

オロフェニル) チアゾールー 4 ーイル] 尿紫、 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4])]**-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3,5-ジフル**

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルビラゾロ[3, 4-b]ヒリジ ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)

ಠ

チアゾールー4ーイル] 尿紫、

ールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ ンー6-4ル)アミノ]-N'-[2-(3-メチルフェニル) チアゾ

5 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿素、 N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4 **b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ーメチルフェ**

チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(3,4-ジメチルフェニル)N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

8 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-(4-エチルフェニル) チアゾN-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ

ニル)チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (4-エチルフェ

25

ル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (2ークロロビリジンー4ーイ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ビリジ

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

ロロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紮 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2, 6-

N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]- b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6-(3,

S

4ージフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紮

オロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-1,3,4-トリメチルヒラソロ[3,4-b]ヒリジ ンー6-4ル) アミノ] -N'-[2-200-6-(3,4-ジフル

5 オフェンー3ーイル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 -b] ヒリジン-6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6- (チ

ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [2ークロロー6ー (チオフェンー3 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ ーイラ) アラジソー4ーイラ] 尿紫、

5 N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ルフェニル) チアゾールー4ーイル] 尿素、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ー(3,4ージメチ

オロフェニル)チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [5ークロロー4ー (3, 4ージフル N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラソロ[3, 4-b]ヒリジ

20

- b] ビリジン- 6 - イル) アミノ] - N' - [5 - クロロー4 - (3, N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]4ージフルオロフェニル)チオフェンー 2 ーイル] 尿紫

N - [(1H -4 -イソプロビル-1, 3 -ジメチルビラゾロ [3, 4

25 -b]ヒリジン-6-イル) アミノ]-N'-[2-クロロー6-(3, N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ 5ージフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿紫 オロフェニツ) アコジンー 4ーイド] 医珠: アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3, 5-ジフル

N-[(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(3-フルオロフェニル)ビリジンー4ーイル] 尿紫、

一フルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿熱、
 Nー[(1H-1,3,4ートリメチルビラゾロ[3,4ーb] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[3ークロロー5ー(ビリジンー4ーイル) フェニル] 尿熱、

10 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[3-(tert-プトキシメチル)-5-メチルフェニル]尿禁、

 $N-[\ (1H-4-インプロビルー1,\ 3-ジメチルビラゾロ<math>\ [3,\ 4-b]$ ビリジンー6-イル) アミノ $\]-N'-[3-(tert-プト)]$

15 キシメチル) - 5 - メチルフェニル] 尿素、N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b] ビリジン-6-イル) アミノ] - N'-[5-プロモー4-(メトキシメチル) チオフェンー2ーイル] 尿素、

N-[(1H-4-インプロピル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,420 -b] ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[5-プロモー4-(メトキシメチル)チオフェンー2-イル] 尿紫、

N-[(1H-1,3,4ートリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジンー6-イル)アミノ]-N'-[5-クロロー4-(メトキシメチル)チオフェンー2-イル]尿紫、

25 N-[(1H-4-イソプロビルー1,3-ジメチルビラソロ[3,4-b] ビリジンー6-イル) アミノ] -N'-[5-クロロー4-(メトキシメチル) チオフェンー2-イル] 尿梨、

`N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(メトキシメチル)

アリジンー4ーイル] 尿紫、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4]-b]ビリジンー6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(メトキシメチル)ビリジンー4-イル]尿紫、

5 N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(4-フルオロフェニル)ビリジンー4-イル] 尿繋、

N-[(1H-1, 3, 4-ト)]メチルピラソロ[3, 4-b] ピリジンー6-7ル) アミノ[3, 4-b] ーN'-(2-9ロロー6-7ェニルビリジン

10 -4-イル) 尿紫、及び、N-[(1H-4-インプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジンー6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロー6-(4

ーフルオロフェニル)ビリジンー4ーイル]尿素からなる群より選ばれる欝求項3記載のビラソロビリジン誘導体若しへ

15 はそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩。

19. N-[(1H-4-インプロピル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)アミノ]-N'-[2-クロロー:6-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピリジン-4-イル]尿紫、N-[(1H-1,3,4-トリメチルビラゾロ[3,4-b]ピリジ

20 ソー6ーイル) アミノ] - N'- [2-クロロー6- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿繋、

N-[(1H-4-インプロビル-1,3-ジメチルビラジロ[3,4-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロー6-(4-(ジメチルアミノ) フェニル) ビリジンー4-イル] 尿熱、

25 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-クロロー6ー(4ー(ジメチルアミノ) フェニル) ビリジンー4ーイル] 尿漿、

1 H - 6 - [{2 - クロロ - 6 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) ビリジン - 4 - イル}アミノカルボニル]アゾー4 - イソプロビルー 1,

フェニル) アリジンー4ーイル] 尿紫 ンー6-4ル) アミノ]-N'-[2-9ロロー6-(4-メチルチオN-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ヒリジ 3ージメチルビラゾロ[3,4-b]ビリジン、

N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ ーメチルチオフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫、 — b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-クロロー6-(4

ン-6-4ル) アミノ]-N'-[6-(4-(ベンゾイルアミノ) フ

- ಠ ルアミノ) フェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿紫 N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]]ェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿紮 N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ **b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[6-(4-(ペンソイ**
- 5 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [6- (4- (アセチルアミノ) フェ ニル) -2-クロロヒリジン-4-イル] 尿紫
- アミノ) フェニル) -2-クロロビリジン-4-イル] 尿紫、 -- b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -- N' -- [6- (4- (アセチル N-[(1H-4-4 ソプロピル-1, 3-ジメチルピラソロ[3, 4])]
- 8 ンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(2,6-ジクロロビリジン-N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ 4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿素
- ロビリジンー4ーイル) チアゾールー4ーイル] 尿素 N-[(1H-4-イソプロピルー1,3-ジメチルピラゾロ[3,4]]**b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-(2,6-ジクロ**

25

- N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ビリジ ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [4- (3-アセチルアミノ-5-ク ロフェニル) -5-クロロチオフェン-2-イル] 尿紫
- N-[(1H-4-イソプロピル-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4

N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ ルボニルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫 ンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3ーメトキシカ ミノー5ークロロフェニル)ー5ークロロチオフェンー2ーイル]尿紫、 -b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[4-(3-アセチルア

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 ーメトキシカルボニルフェニル) チオフェンー2ーイル] 尿素 — b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー [5ークロロー4ー (3:

S

- 5 ニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ー (3ー (アセチルアミノ) フェ N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ピリジ
- N-[(1H-4-4ップロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (アセチル アミノ) フェニル) チアゾールー 4 ーイル] 尿紫
- 5 ン-6-イル) アミノ] -N' - [2- (3- (ベンゾイルアミノ) フ ェニル) チアゾールー4ーイル] 尿紫 N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルピラゾロ[3, 4-b] ビリジ
- ルアミノ) フェニル) チアゾールー4ーイル] 尿繋 N-[(1H-4-イソプロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ヒリジン-6-イル) アミノ] -N'-[2-(3-(ベンゾイ
- 20 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラソロ[3,4-b]ヒリジ
- ホニルフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫、 ンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2-クロロー6- (4-メチルスル
- N [(1 H 4 イソプロビル- 1, 3 ジメチルビラゾロ [3, 4
- 25 フィニルフェニル) アリジンー4ーイル] 尿紫、 N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]ビリジ ン-6-イル) アミノ] -N'-[2-クロロ-6-(4-メチルスル ーメチルスルホニルフェニル)ピリジンー4ーイル]屎繋 とリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (4

N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-フェニルビラゾロ[3, 4-b]]ーメチルスルフィニルフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫、 **b] ヒリジンー6ーイル)アミノ]-N'-[2-クロロー6-(4** [(1H-4-イソプロビル-1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4

S ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - (2,6-ジクロロビリジン-4ーイル) 涙紫、

ロ [3, 4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N' - (2, 6-ジ N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾ クロロビリジンー4ーイル) 尿紫

5 N-[(1H-1-エチル-4-メチルビラゾロ[3,4-b]ビリジ ンー6-4ル)アミノ]-N'-(2,6-ジクロロビリジン-4-4)ブ) 灰紫、

4ーイラ) 阪紫、 **ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2, 6ージクロロビリジンー** Nー[(1H-1-ペンジルー3,4-ジメチルピラゾロ[3,4-b]

15

チル) ビラゾロ [3, 4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] -N'-N-[(1H-3, 4-ジメチルー1-(2, 2, 2-トリフルオロエ (2,6ージクロロビリジンー4ーイル) 尿紫、及び、

20 N-[(1H-4-4) プロビルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]-b] ビリジン-6-イル) アミノ] -N' - (2-クロロ-6-フェ

はそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩 からなる群より選ばれる藺求項2記載のピラゾロビリジン誘導体若しへ **リラアンシソー4ーイラ) 原数**

25 ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - (2-クロロー6-プロビルビ N-[(1H-1,3,4-トリメチルピラゾロ[3,4-b]

コジソー4ーイラ) 尿紫

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]フルオロフェニル) -6ーヒドロキシピリジン-4ーイル] 尿紫 b] ヒリシンー6ーイル) アミノ] ーN'ー[2ー(3ークロロー4

> ロロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紫 N- [(1H-1-ベンジル-4-イソプロビル-3-メチルビラゾロ 6ー(3ークロロー4ーフルオロフェニル) ピリジンー4ーイル] 尿紮、 Nー [(1Hー1-ペンジルー4ーインプロピルー3ーメチルピラソロ [3,4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] -N'-[2-(3-ク [3,4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー

N-[(1H-4-イソプロビルー3ーメチルビラゾロ[3,4-b]

ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2- (3-クロロ-4-フル

オロフェコル) アリジンー 4 ーイル] 戻黙、

5 N-[(1H-1-ペンジルー4-イソプロピルー3-メチルピラゾロ ルオロフェニル)ビリジンー4ーイル]尿森、 [3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' - [2-(4-7

N-[(1H-4-(1-くンジルオキシプロスン-2-イル)-1,3-ジメチルピラゾロ[3,4-b] ピリジンー6-イル)アミノ]-

5 ジンー4ーイル] 尿紫、 [2-クロロー6ー (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ピリ

ロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿緊 ビリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2-クロロー6-(3-クロ N-[(1H-3, 4-ジメチルー1-フェニルピラゾロ[3, 4-b]

20 N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(4-メチルフェニル) ピラゾ ロ[3,4-b] ピリジンー6ーイル) アミノ] -N' - [2ークロロ (3ークロロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿

[(1H-1-エチルー4-メチルピラゾロ[3,4-b] ピリジ

25 ンー6ーイル) アミノ] - N' - [2-クロロー6-(3-クロロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫

チル) ヒラソロ [3, 4ーb] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー N-[(1H-3, 4-ジメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエ [2-クロロー6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ビリジンー

VO 03/051876

4-イソ] 尿紫、

N-[(1H-1, 3-ジメチルー4-(1-ヒドロキシプロパン-2- [2-クロロー6- (3-クロロー4-フルオロフェニル) ビリジン ーイル) ピラゾロ [3 , 4 — b] ピリジンー 6 ーイル) アミノ] ーN'

ー4ーイル] 尿紫

ジソー4ームラ) 灰紫、 ンー6-4ル) アミノ]-N'-(2-2)ロロー6-22ロプチルビリ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ヒリジ

N-[(1H-4-イソプロビルー1, 3-ジメチルビラゾロ[3, 4])]

- b] ビリジンー6ーイル) アミノ] - N' - (2-クロロー6ーシク

ロブチルドコジンー4ーイル) 尿鉄

ಠ

コジソー4ーイラ)・尿紫 ンー6-4ル) アミノ]-N'-(2-2)ロロー6-22ロベンチルビ N-[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

5 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]ロベンチラアコジンー4ーイラ) 戻業、 b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ーシク

ンー6ーイル)アミノ]-N'-(2-クロロー6-シクロヘキシルビ Nー[(1H-1, 3, 4ートリメチルヒラゾロ[3, 4-b] ピリジ

8 コジソー4ーイラ) 尿紫、

ロヘキツラアコジソー4ーイラ)涙繋、 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN'ー (2ークロロー6ーシク

. 25 ンー6ーイル) アミノ] - N' - (2-クロロー6-シクロヘプチルビ N-[(1H-1, 3, 4-トリメチルヒラゾロ[3, 4-b]ヒリジ

ジント4ーイラ) 浜戦、

ロヘプチルビリジンー4ーイル)尿紫、 N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー (2ークロロー6ーシク

> チルヒラソロ [3,4-b] ヒリジンー6ーイル) アミノ] ーN' -- [2 **-クロロー6-(3-クロロー4-フルオロフェニル)ビリジン-4-**Nー [(1Hー3ーペンジルオキシメチルー4ーイソプロピルー1ーメ

Ś ンー6-4ル) アミノ] -N'-[5-200-4-(4-(エチルアN-[(1H-1, 3, 4-トリメチルピラゾロ[3, 4-b] ピリジ ミノカルポニル) フェニル) チオフェンー2ーイル] 尿紫、

N-[(1H-4-4) プロピルー1, 3-ジメチルピラゾロ[3, 4]]

-b] ピリジン-6ーイル) アミノ] ーN' - [5-クロロー4- (4

5 オロフェニラ) アンジンー 4 ーイラ] 尿紫、 N-[(1H-3, 4-ジメチルビラゾロ[3, 4-b] ビリジン-6 ーイル) アミノ] ーN' ー [2-クロロー6- (3-クロロー4-フル ー (エチルアミノカルポニル) フェニル) チオフェンー 2 ーイル] 尿紮、

15 ロー4ーフルオロフェニル) ビリジンー4ーイル] 尿素、 ピリジン-6-イル) アミノ] -N' - [2-クロロ-6- (3-クロ

N-[(1H-4-イソプロビル-1,3-ジメチルビラゾロ[3,4 **ークロロー4ーフルオロフェニル)ビリジンー4ーイル]尿紫、及び** -b] ヒリジンー6ーイル) メチル] -N' - [2-クロロー6- (3

20 N-[(1H-1,3,4,5ーテトラメチルピラゾロ[3,4-b] ビリジンー6ーイル) アミノ] ーN' ー [2ークロロー6ー (3ークロ

からなる群より選ばれる請求項 1 記載のピラゾロピリジン誘導体若しへ ロー4ーフルオロフェニル) ヒリジンー4ーイル] 尿紫 はそのプロドラッグ又はそれらの製祭上幇俗される頃。

25 若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩と医薬的に 21. 臍求項1乃至20のいずれかに記載のピラゾロビリジン誘導体 許容される担体とを含有してなる医薬組成物/

られてはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分 請求項1万至20のいずれかに記載のピラゾロピリジン誘導体

として含有するスフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤

- 若しくはそのプロドラッグ又はそれらの製薬上許容される塩を有効成分 として含有する線維症治療薬 簡求項1万至20のいずれかに記載のピラゾロビリジン誘導体
- 24. 線維症が肝線維症である間氷項23記域の線維症治療薬
- 2 5 線維症が肺線維症である請求項23記載の線維症治療薬
- 2 6. 肝疾患治療薬との併用のための請求項23又は24記轍の線維
- 全治療薬からなる群より過ばれる簡求項2.6 記載の線維症治療薬。 肝疾患治療薬が免疫増強薬、肝底腹薬、肝機能改善薬及び肝不

5

- 2 8 . ン合剤からなる群より選ばれる間求項27記載の線維症治療薬。 ンターフェロンαー2a、インターフェロンαー2b及びグリチルリチ 肝疾患治療薬がインターフェロンα、インターフェロンβ、イ
- 降圧薬との併用のための請求項23記載の線維症治療薬。
- 15 30. **剤、マレイン酸エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル、シラサ** 粱及びα遮断薬からなる群より選ばれる間求項29記瞰の線維症治療薬 ンジオテンシンII 受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、α、β遮断 降圧媒がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐敖 降圧薬がループ利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、ア
- 8 **フェジアン徐放剤、塩酸スニジアン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチア ルジアン、塩酸ニカルジアン徐放館、ニルスジアン、ニフェジアン、ニ ブミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカ** モカプリル、塩酸キナプリル、トランドラグリル、ベリンドグリカエル リシノブリル、塩酸ベナゼブリル、塩酸イミダブリル、塩酸テ
- 25 ローラ祭技剤、 シルニジビン、アラニジビン、塩酸プロプラノロール、塩酸プロプラノ ルリジアン、超級エキコジアン、ベシル数アムロジアン、フェロジアン、 **ゼム徐放剤、コンプジアン、コトフンジアン、塩酸トコジアン、塩酸ス** ル、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸プニトロロ ピンドロール、 アンドロール徐汝哲、 塩酸インアノロー

ール、塩酸プニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロール、

硫酸スンノトロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルスジロール、 酒石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニプラジロール、 フマル酸ピソプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、

- S ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ばれる辪求頂 シン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プナソシン、塩酸プナソシン徐放剤、 酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩酸テラゾ **マロン酸ポピンドロール、塩酸スパントロール、塩酸ラスタロール、塩** 3 0 記載の線維症治療薬
- 5 3 2 . 強心薬との併用のための間求項23記慮の線維症治療薬
- 馥雜疽治皯梨。 ン系及びPDEIII阻害薬からなる群より選ばれる請求項32記畝の 強心媒がジギタリス製剤、 キサンチン系製剤、カテコールアミ
- 強心薬がジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デス
- 5 酸ドブタミン、ドカルバミン、アムリノン、塩酸オルブリノン、ミルリ テオフィリン、ジプロフィリン、プロキシフィリン、塩酸ドバミン、塩 ラノシド、ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリン 3 2 記載の線維症治療薬。 ノン、デノバミン及びクラテグスエキスからなる群より選ばれる請求項
- 8 抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物 る群より選ばれる肝疾患治療薬とスフィンゴシン・1ーリン酸受容体拮 免疫増強薬、肝庇護薬、肝機能改善薬及び肝不全治療薬からな
- 25 ン合剤からなる群より選ばれる請求項35記載の医薬組成物 ンターフェロンlphaー2a、インターフェロンlphaー2b及びグリチルリチ

肝疾患治療薬がインターフェロンα、インターフェロンβ、イ

得る塩又はそれらのプロドラッグである繭求項35又は36記載の医薬 のいずれかに記域のドラゾロドリジン誘導体若しへはその医薬上許容し スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤が簡求項1乃至20

遮断薬からなる群より選ばれる降圧薬とスフィンゴシンー1ーリン酸受 ンシン I I 受容体拮抗薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、α、β遮断薬及びa 容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用医薬組成物。 ループ利尿媒、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテ

ブミン、ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチル、塩酸ニカ モカプリル、塩酸キナブリル、トランドラブリル、ベリンドブリルエル アリス、リシノアリス、塩酸ペナゼアリア、塩酸イミダアリル、塩酸テ **剤、マレイン酸エナラブリル、アラセブリル、塩酸デラブリル、シラサ** 3 9 · 降圧媒がフロセミド徐放剤、カプトプリル、カプトプリル徐坊

ಠ シルニジベン、アラニジベン、塩酸プロプラノロール、塩酸プロプラノ **ゼム徐放剤、コンラジアン、コトワンジアン、塩酸トコジアン、塩酸ス** フェジビン徐放剤、塩酸ペニジビン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ジルチア **ラジアン、塩酸コカラジアン徐放剤、コルバジアン、コフェジアン、コ** ルコジアン、指徴エホコジアン、ベシル数アムロジアン、フェロジアン、

15 酒石酸メトプロロール、酒石酸メトプロロール徐放剤、ニプラジロール ル、塩酸カルテオロール、塩酸カルテオロール徐放剤、塩酸ブニトロロ ロール徐放剤、ピンドロール、ピンドロール徐放剤、塩酸インデノロー **硫酸スンノトロール、ナドロール、塩酸チリンロール、カルスジロール、** ール、塩酸ブニトロロール徐放剤、アテノロール、塩酸アセプトロール、

8 25 38記載の医薬組成物。 シン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プナゾシン徐放剤、 ファル酸氏ソプロロール、塩酸ベタキソロール、塩酸セリプロロール、 ウラビジル及びメシル酸フェントラミンからなる群より選ばれる請求項 **酸アロチノロール、塩酸アモスラロール、塩酸プラゾシン、塩酸テラソ** トロン酸ポパンドロール、塩酸スパントロール、塩酸ラスタロール、塩

得る塩又はそれらのプロドラッグである糖求項38又は39記載の医薬 のいずれかに記似のビラゾロビリジン誘導体若しへはその医薬上許容し スフィンゴシンー 1ーリン酸受容体拮抗剤が請求項 1乃至 2 0

> 医粟組成物。 PDEIII阻害媒からなる群より避ばれる強心薬とスフィンゴシンー 1 ーリン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又は予防用 ジギタリス製剤、キサンチン系製剤、カテコールアミン系及び

ᇹ ゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤とを組み合わせてなる線維症の治療又 は予防用医薬組成物。 バミン及びクラテグスエキスからなる許より選ばれる強心薬とスフィン ン、ドカルパミン、アムリノン、塩酸オルプリノン、ミルリノン、デノ ン、ジブロフィリン、プロキシフィリン、塩酸ドバミン、塩酸ドブタミ ラナトシドC、プロスシラリジン、アミノフィリン、コリンテオフィリ ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、デスラノシド、

得る塩又はそれらのプロドラッグである前求項41又は42記帳の医薬 のいずれかに記載のビラゾロビリジン誘導体若しくはその医薬上許容し スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤が뭵求項1乃至20

5

189

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

	Name and Jap	Date of the				א ע	> ×	Category*	C. DOC	Electronic CAP	Document	Minimum Int	B. FIEL	According	A. CLA							
Table	Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Auli	of the actual completion of the international search 14 March, 2003 (14.03.03)	or which is or other or other but later	Special entegories of cited documents: document defining to general tails or the set which is not considered to be of particular reterance. entire document but published on or after the international filing "X" date	Further documents are listed in the continuation of Box C.	18 January, 2001 (18.01.01), 6 EP 1195165 A1	U1/42/4 A1 (MERCK SHARY 6 June, 2001 (21.06.01), 0 1719901 A	Citation of document, with indication, where appro	DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI	Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	Minimum documentation searched (classification syntem followed by classification symbols) Int.Cl' C07D471/04, A61K31/437, 31/444	FIELDS SEARCHED	According to International Patent Classification (IPC) or to both national dessification and IPC	CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl' C07D471/04, A61K31/437, 31/444, 43/00							
abone No	Authorized officer	Date of mailing of the international search report 01 April, 2003 (01.04.03	l				E 110.	riate, of the releva		dala base and, wh	ent that such docu	assification symb		al classification an	44, A61P1/16,							
		e international sea , 2003 (01	sety when the document it area alone document of particular rethrency; the claimed invention of document of particular rethrency; the claimed invention considered to involve an inventive step when the document combined with one or more other such documents, such, combination being obvious to a person stilled in the art document member of the same patent family	ublished after the int not in conflict with inciple or theory un icular relevance; the or cannot be consid	ily annex.	BC4.),	.), Ltd.),	ni passages	ani passages	ere practicable, sc	ments are included	ols)	117	d IPC	9/10,	PCT/JI						
		arch report 1 . 04 . 03)	arch report 1.04.03)	arch report . 04 . 03)	arch report L.04.03)	arch report	arch report 1 . 04 . 03)	al scarch report (01.04.03)	step when in adocument is tacen alone document of particular arbavasor; he claimed invention cannot be document of particular arbavasor; he claimed invention at the document is combined with one or more other zero documents, such, combination being obvious to a person stilled in the an document member of the same patent family	iter document published after the international filing date or priority data and not in conflict with the application but date the understand the principle or theory underlying the invention document of particular retwency; the claimed invention cannot be considered pavel or cannot be considered to brother an inventive		1-34, 40, 43	3-20, 22-43	Relevant to claim No.		arch (orms used)	in the fields searched				11/00,	PCT/JP02/13059

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

licani's protest. 1 feizs.	Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. No protest accompanied the payment of additional search fees.
ently, this international search report is . Nos.:	4. Mo required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
plicani, Ihis international search report cove	3 As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covern only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
nal fce, this Authority did not invite paymer	 As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
temational search report covers all searchat	1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
nsin his international application, as follows: Laims 1 to 34, 37, 40 and 43 relate to seem to by the general formula (1) given of. In contrast thereto, the inventions 41 and 42 relate to medicinal compositions 42 razolopyridine derivatives as described he inventions and the latter group of the ing a special technical feature in commoning a special technical feature and thus ion has 2 groups of inventions and thus	iemailonal Searching Authority found multiple inventions as set forth in claration are the control in collection and inventions as set forth in claratives represented in the set forth in claims 35, 36, 38, 39, set forth in claims 35, 36, 39, or do not always contain the py ce. Thus, the former group of the entions are not considered as have the case, this applicate is sunity.
f first sheet)	Rox II Observations where unity of invention is tacking (Continuation of Item 3 of first sheet)
econd and third sentences of Rule 6.4(a).	 Claims Nos.: Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
with the prescribed requirements to such an	 Claims Nos: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
rily, namely:	 Claims Nos: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
of Item 2 of first sheet) r Article 17(2)(a) for the following reason:	Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet) This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
International application No. PCT/JP02/13059	INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/13059

Continuation of Box No. II of continuation of first sheat(1)

(1) The general formula (1) given in claim 1 involves a very large number of compounds in the scope thereof. However, only part of the claimed compounds are supported by the description in the meaning as defined in PCT Article 6 and disclosed therein in the meaning as defined in PCT Article 5.

In this international search, the search was made limitedly on the case where the group represented by -X--- in the general formula (1) is attached to the 6-position (i.e., the position represented by j in the general formula (1)) of the pyrazolo[3,4-b]pyridine ring.

(2) Concerning the "sphingosine-1-phosphate receptor antagonist" as set forth in claims 35 and 41, only part of the compounds falling within this category are disclosed in the description of the present case. Thus, it cannot be considered that these compounds are fully supported or disclosed in the description.

Also, the scope of the compounds involved in the "sphingosine-1-phosphate receptor antagonist" is not clear. Thus, these claims are not considered as being described clearly.

The same applies to claims 36 to 39 depending on claim 35 and claim 42 depending on claim 41.

In this international search, from this point of view, the search on claims 35 to 39, 41 and 42 was made limitedly on the case where the "aphingosine-1-receptor antagonist" is the pyrasolopyridine derivative as set forth in claim 1 and the case where the component in the composition is clearly indicated as the "sphingosine-1-phosphate receptor

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 1998)

国際調査機関 日本 東京	国際調査を完了した日	* 引用文献 「A」 海に関 しゅう もの 「A」 毎に関 「B」 国際国 [E] 国際 の に [E] 以 後に 「L」 の の 光 で は か に り は し か し で し い は ひ に し は し ひ に こ は ひ に こ は ひ に こ は ひ に こ は ひ に こ は ひ に こ は ひ に こ は ひ に こ は ひ に こ は ひ に こ は ひ に い は ひ に い は ひ に い は ひ に い は ひ に い は ひ に い は ひ に い は ひ に い は ひ に い は い に い は い に い に い に い に い に い に い	□ ・C棚の鉄	ÞΧ	××	引用文献の カテゴリー*	C. 関連する。	最小限資料以 国際調査で供 CAPLU	B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 Int. Cl' C01	A. 発明の int. C 11/00,	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特所庁(ISA/JP) 	アレた用 14.03.03	引用文献のカテゴリー 」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すしる しの 国際出頭目前の出題または特許であるが、国際出題日 以後に公安されたもの 日後に独立領に異義を指掲する文献又は他の文献の発行 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(翌由を付す) 」ロ頭による明示、使用、興示等に書及する文献 」国際出題目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出題 」国際出題目前で、かつ優先権の主張の基礎となる出題	C福の挽きにも文献が列挙されている。		WO 01/44244 A1 (MERCK SHARP & DOHME & AU 1719901 A	引用文献名 及び一郎の箇所が関連すると	5と思められる文献	改小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日原調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS・(STN) 、REGISTRY(STN)、WPI	(国際特許分類(IPC)) D471/04, A61K31/4	発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) t. Cl' C07D471/04, A61K31/43 /00, 43/00	国際調査報告
神路庁事変官(地段のある時期) 前田 尚則 (円刊)	国際開班報告の発送日 01.04.	の日の後に公教された文献 「丁」国際出場日又は疫先日後に公教された文献であって 「田原とお母するものではなく、親明の原理又は理論 の題材のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 の新規性又は遺身性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって、当該文献と他の1以 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに よって遺歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献	□ パテントファミリーに関する別	柒社)2001.01.18 .	ME LIMITED) 2001.06.21	きは、その関連する協所の表示		脚並で使用した用語)アー	37, 31/444	37, 31/444, A61P1/16,	国際出願番号 ・PCT/JP0:
4P 7918 内線 3491	4.03	発明の原理又は型論 発明の原理又は型論 当該文献のみで発明 よられるもの 当該文献と他の1以 自明である組合せに るもの	る別紙を参照。	35-39, 41, 42 1-34, 40, 43	1, 2, 21 3-20, 22-43	西米の信屈の命や	-			9/10.	2/13059

模式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

1. □
は、位面原出頭の部分に係るものである。つまり、 を中の単一性が欠加しているときの意見(第1ページの3の競き 様って記載されていない。 一は、位面前来の範囲であって1 様って記載されていない。 一様の範囲1-34,37,40,43に係る発明は 数出されるピランロでリジン誘導体及がその医薬用法 の出出35,36,38,39,41,42に展現日 の範囲35,36,38,39,41,42に展現日 の範囲35,36,38,39,41,42に展現日法 の範囲でついて作成した。 こたがって、この出頭は早般特をすべて期間内に前付したので、 の範囲について作成した。 出頭人が必要な追加調査早数料を一部のみしか期間内に前付しな 付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 も期人が必要な追加調査事数料を期間内に続付しなかったので、 とおている表別に係る次の請求の範囲について作成した。
は、従風和求の範囲であってE 株って配像されていない。 一種の知一性が欠加しているときの意見(第1ページの3の競き 過べるようにこの国際出層に二以上の毎明があるとこの国際回家規 情状の範囲 1 - 3 4 , 3 7 , 4 0 , 4 3 に係る発明は 技力されるピラグロピリジン誘導体及びその医薬用途 でずしも含有するとは限らない医薬和皮物に関するも の範囲 3 5 , 3 6 , 3 9 , 4 1 , 4 2 に係る発 でずしも含有するとは限らないを現却皮物に関するも したがって、この出題は2の発明を有するものであり、 したがって、この出題は2の発明を有するものであり、 したがって、この出題は2の発明を有するものであり、 したがって、この出題は2の発明を有するものであり、 とは限人が必要な追加調金手数料をすべて期間内に納付したので、 の範囲について作成した。 出題人が必要な追加調金手数料を一部のみしか期間内に納付しな かのあった次の請求の範囲のみについて作成した。 出題人が必要な追加調金手数料を期間内に納付しなかったので、 きれている表別に係る次の請求の範囲について作成した。
表明の単一性が欠加しているときの意思(第1ページの3の続き 過べるようにこの国際出層に二以上の場別があるとこの国際国本規模 情状の 範囲 1 - 3 4 , 3 7 , 4 0 , 4 3 に係る発明は 技力されるピラグロビリジン勝導体及びその医薬用途 反都田 3 5 , 3 6 , 3 8 , 3 9 , 4 1 , 4 2 に係る発明 にずしも含有するとは限らない医薬組成物に関するも の特別な技術的特別を有するものとはいえない。 したがって、この出頭は2の発明を有するものであり したがって、この出頭は2の発明を有するものであり したがって、この出頭は2の発明を有するものであり しか調査手段料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求 の範囲について作成した。 の範囲について作成した。 出頭人が必要な追加調査手段料をすべののよいが関係に続けしな 中のあった及の請求の範囲のみについて作成した。 されている表別に係る次の請求の範囲について作成した。 されている表別に係る次の請求の範囲について作成した。 されている表別に係る次の請求の範囲について作成した。 とれている表別に係る次の請求の範囲について作成した。
開来の範囲1-34、37、40、43に係る発明はで表わされるピラグロピリジン誘導体及びその医薬用途と必ずしも含有するとは限らない医薬制成物に関するもって特別な技術的特徴を有するものとはいえない。したがって、この出題は2の発明を有するものとはいえない。したがって、この出題は2の発明を有するものでありしたがって、この出題は2の発明を有するものでありしたがって、この出題は2の発明を有するものでありしたがって、この出題は2の発明を有するものでありしたがって、この出題は20元前は20元前は20元前時を関本手数料をすべて期間内に前付しなの問題を手数料を期間内に前付しないあった次の請求の範囲のみについて作成した。 □ 出題人が必要な追加回産手数料を期間内に前付しなかったので、されている表別に係る次の情求の範囲について作成した。
 図 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に耕付したので、の範囲について作成した。 □ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求加調査手数料の耕付を要求するまでもなった。 □ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に掛付しな付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 □ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に掛付しなかったので、されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
 □ 追加調査手段料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求加調査手数料の納付を求めなかった。 □ 出頭人が必要な追加調査手数料を一部のみしか初間内に納付しな付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 □ 出頭人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。
 □ 出版人が必要な追加國金手数料を一部のみしか期間内に納付しな付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。 □ 出版人が必要な追加國金手数料を期間内に納付しなかったので、されている表別に係る次の情求の範囲について作成した。
□ 出願人が必要な追加闘盗事数料を期間内に続付しなかったので、 されている表別に保る次の請求の信用について作成した。

模式PCT/1SA/210 (第1ページの模擬 (1)) (1998年7月)

国際調査報告

国際出版番号 PCT/JP02/13059

(1) 請求の範囲1に記載された一般式(1) は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細番に返付けられ、また、PCT5条の意味にお

いて開示されているものは、クレームされた化合物のごへ一部に過ぎない。なお、この国際調査においては、一般式(1)において、一X・・・で示される甚が、ピラゾロ[3,4-b]ピリジン様の6位(一般式(1)中のjで示される位置)に結合した場合に限定して調査を行った。

(2) 闘求の範囲35、41に記載された「スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤」については、本顔の明細毒には、これに包含される化合物としてごく一部の化合物が開示されるのみであるから、明細毒において十分に軽付けられ、又は開示されているとはいえない。また、「スフィンゴシンー1ーリン酸受容体拮抗剤」に包含される化合物の範囲が明確ともいえないから、これらの闘求の範囲は明確に記載されているとはいえない。 間求の範囲 3 5 を引用する請求の範囲3 6 - 3 9、及び、請求の範囲4 1 を引用する請求

の範囲42についても同様である。 なお、この国際調査においては、以上の点に鑑みて、請求の範囲35-39,41,42 については、「スフィンゴシン-1-リン酸受容体拮抗剤」が請求の範囲1に記載のピラソロピリジン誘導体である場合、及び、組成物中の成分が「スフィンゴシン-1-リン酸受容体拮抗剤」であることを明示している場合について調査を行った。

模式PCT/ISA/210 (特別ページ) (1998年7月)